

MYOKARDDURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
BEIM MENSCHEN MITTELS DES
 $^{133}\text{XENON}$ -AUSWASCHVERFAHRENS

Lothar Mayer

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0063

Aus der Kardiologischen Abteilung (Leiter: Prof.Dr. W. Rudolph)
der II. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof.Dr. E. Buchborn)
der Universität München

MYOKARDDURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
BEIM MENSCHEN
MITTELS DES ¹³³XENON - AUSWASCH -
VERFAHRENS

Ein Vergleich verschiedener Injektions-, Registrier- und
Auswertemethoden

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

L o t h a r M a y e r
aus Landshut

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Rudolph

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1973



Meinen lieben Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
E i n l e i t u n g	1
Versuchsanordnung und Applikationsmethoden	6
Indikatorsubstanz	9
Registrierverfahren	12
Meßgeräte	16
Auswertemethoden	18
Stickoxydultmethode	21
Risiken der KBF-Messung	22
Theoretische Betrachtungen	23
a) Monokompartimentale Analyse	23
b) Nichtkompartimentale Analyse	28
Verteilungskoeffizient	34
Statistische Auswertung	38
E r g e b n i s s e	41
I. Beobachtungen bei der Aktivitätsregistrierung und der Auswertung der Meßergebnisse	
II. Fehlerquellen bei der intra- und extra-korporalen Aktivitätsmessung und der monokompartimentalen Analyse	
a) Background	44
b) Dauer des monoexponentiellen Abfalls	47
III. N ₂ O-Methode - ¹³³ Xenontechnik (LV; C _{ss})	52
IV. LV - LCA bzw. RCA	54
V. Koronarsinussampling - präkordiale Messung	56
VI. Höhen-Flächen-Formel - Halbwertszeit	61
VII. Nullwertdoppelbestimmungen	63
D i s k u s s i o n	
a) LV - N ₂ O	68
b) LV - LCA bzw. RCA	69
c) PC - C _{ss}	69

d) $H/A - p_{ct}/2$	75
e) Reproduzierbarkeit	77
1. Rezirkulation	78
2. Gebiete niedrigen und inhomogenen Blutflusses	80
3. Extramyokardiale Aktivität	85
4. Allgemeine Kautel en	87

Literaturverzeichnis

I - XII

Zusammenfassung

Lebenslauf

E i n l e i t u n g

Im Jahre 1945 gelang Kety und Schmidt (42) die Hirndurchblutungsmessung mittels einer Inertgastechnik unter Verwendung von Stickoxydul. Dadurch gaben sie den entscheidenden Anstoß zu einer raschen Ausweitung und Weiterentwicklung von Organdurchblutungsmessungen. Schon drei Jahre später wurde mit dieser Methode zum erstenmal die Myokarddurchblutung am Hund durch Eckenhoff et al. (21), 1949 dann auch beim Menschen durch Bing et al. (9) gemessen.

1948 schlug Kety (44) die örtliche Durchblutungsmessung auf der Basis der Clearancerate eines radioaktiven Isotops (Na^{24}) vor, indem er annahm, daß die Größe der Auswaschung eines injizierten Tracers aus dem Gewebe ein Maß für die Durchblutung sei.

Diese beiden Methoden waren aber nur die Fortsetzung jahrzehntelanger Bemühungen, die Organdurchblutung zu messen; denn schon 1761 hat man zum erstenmal (Haller) (92) Indikatorfarbstoff in ein Gefäßsystem injiziert, um Kreislaufzeiten in einer aufgeblähten und einer kollabierten Lunge zu vergleichen.

Fick (24) legte dann 1870 mit der von ihm gefundenen Gleichung einen Grundstein, auf den letztlich alle Methoden für die indirekte Organdurchblutungsmessung zurückgehen. Es wird dabei die Differenz zwischen den arteriellen und den venösen (bzw. Gewebe-) Gaskonzentrationen während einer Periode der Myokardaufnahme oder -freigabe gemessen.

Einen entscheidenden Impuls gab auch Stewart (1893) (92) mit seiner Indikatorverdünnungstechnik zur Schlagvolumenbestimmung.

Henriques (29) entwarf 1913 ein theoretisch elegantes Verfahren für die Koronardurchblutungsmessung mittels Indikatorverdünnungstechnik. Er injizierte zwei Indikatoren an zwei verschiedenen Orten (linker Ventrikel und Aorta asc.). Aus der Differenz der Verdünnungen jedes Indikators - bei Registrierung in der art. femoralis - berechnete er nun die Durchblutung.

1927 führten Blumgart und Yens (11) als erste radioaktive Indikatoren ein. (Mit Radiocarbon markiertes NaCl), zusätzlich gebrauchten Blumgart (10) und Weiss die extra-corporale Registrierung ("external scanning") für die Messung der Lungenkreislaufzeit.

Bei der enormen Bedeutung der koronaren Herzerkrankungen in unserer Zeit ist es für die medizinische Diagnostik unbedingt nötig, alle nur denkbaren Möglichkeiten zur Aufklärung und Beurteilung des Zustandes der Koronarien auszuschöpfen, um damit objektive Daten im Hinblick auf die chirurgische oder medikamentöse Therapie zu erhalten, zumal eine symptomatische Behandlung im Sinne einer chirurgischen Revaskularisierung (4) in zunehmendem Maße in den Vordergrund rückt. Doch der alleinige morphologische Nachweis genügt nicht, man muß auch die Effektivität des nutritiven Blutflusses kennen; denn alle physiologischen und pathophysiologischen Probleme der Arbeitsweise und des Stoffwechsels des Herzens (dem Organ mit dem größten Energiebedarf im Vergleich zur Größe (25a)) sind aufs engste mit der Koronardurchblutung verknüpft. So ist bei einer Steigerung des O_2 - Verbrauchs der Herzmuskel vorwiegend auf eine Vergrößerung der Koronardurchblutung angewiesen (positive Koronarreserve).

Da eine direkte Messung beim Menschen nur durch einen operativen Eingriff über dem Herzen möglich wäre, muß man auf indirekte Methoden zurückgreifen.

Dabei kann man vier Methoden unterscheiden:

a) Fremdgasmethode: (meist mit N_2O als Indikator)

Die arteriellen und venösen (im Koronarsinus) Gaskonzentrationen werden während einer Periode der N_2O -Einatmung verfolgt. Durch Integration der Fläche zwischen der arteriellen und der venösen Kurve erhält man die arteriovenöse Stickoxydulkonzentrationsdifferenz. Der Wechsel der Gewebegaskonzentrationen wird aus dem Wechsel der N_2O -Konzentration im Koronarsinusblut und dem Verteilungskoeffizienten ($\lambda=1$) gewonnen. Durch Division des Wertes für den Wechsel der

Gewebegaskonzentrationen mit der mittleren arterio-venösen N_2O -Konzentrationsdifferenz kann man die Myokarddurchblutung berechnen. Es ist auch möglich, diese während der Auswaschphase durchzuführen.

- b) Auswaschverfahren: (meist mit $^{133}\text{Xenon}$, $^{85}\text{Krypton}$ als Indikatoren)

Dabei wird der Gamma-Strahler $^{133}\text{Xenon}$ in die arterielle Versorgung des Myokards gebracht. Das Gas diffundiert im Kapillarbereich bis zu einem Gleichgewichtswert ins Gewebe. Das nachströmende, nicht markierte arterielle Blut wäscht das Isotop in Abhängigkeit vom kapillären Blutfluß aus dem Myokard aus (79). Aus der Aktivitätsänderung pro Zeiteinheit läßt sich die Myokarddurchblutung berechnen. Es wird hierbei nur der Koronarblutanteil gemessen, welcher wirklich mit dem Gewebe zum Austausch gelangt (63). (kapilläre Durchblutung, nutritive Durchblutung).

- c) Anreicherungsverfahren: (^{42}K , ^{86}Rb , ^{84}Rb)

Es wird die Anreicherung des Gewebes mit einem intravenös dem Blut zugeführten Indikator gemessen.

- d) Indikatorverdünnungstechnik:

Der Konzentrationsablauf eines in b e k a n n t e r Menge injizierten Indikators wird gemessen. Dabei gibt es mehrere Varianten der Applikationsmethode.

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten von Indikatoren:

- a) Solche, die im Gefäßbett bleiben, z.B. ^{131}J - Albumin
- b) Indikatoren, die durch die Kapillare passieren und mit den extravasculären Gewebe aequilibrieren, z.B. $^{133}\text{Xenon}$

Einen ausführlichen zusammenfassenden Überblick erhält man in den Arbeiten von R.S. Ross, G.C. Friesinger (84) und von G. Rau (78).

Wir haben uns für die Inertgasauswaschtechnik mit ¹³³Xenon entschieden, der derzeit aus folgenden Gründen allgemein der Vorzug gegeben wird. Die Hauptvorteile (44) (93) (81) gegenüber früheren Techniken (z.B. der N₂O - Inertgasmethode) liegen in :

- 1) der wegen der Einfachheit der Applikation schnell und mehrmals am gleichen Patienten wiederholbaren Messung. So erlaubt die Überlegenheit der Xenon-Auswaschtechnik im Vergleich z.B. zur N₂O-Technik, die frühen Effekte von Nitroglycerin auf die Koronardurchblutung zu messen (8).
- 2) dem technischen Vorteil auch der extrakorporalen Zählung und damit in dem Ausschluß von Fehlermöglichkeiten und Gefahren durch ein Sammelsystem.
- 3) der Art der Aktivitätsbestimmung, die sowohl Laborfehler ausschließt als auch nicht die Kenntnis der injizierten absoluten Radioisotopenmenge erfordert (3), d.h., es kann ruhig etwas Xenon bei der Injektion in die Koronarien in die Aorta zurückfließen, ohne daß dadurch die Ergebnisse signifikant beeinflusst werden.
- 4) der geringen Strahlenbelastung
- 5) der möglichen Trennung der linken und rechten Koronararterie, deren Katheterisierung ohnedies bei der Angiographie durchgeführt werden müßte.
- 6) der irrelevanten Veränderung des Kreislaufes durch den Katheter und die Injektion (76, 15)

- 7) dem infolge der Kürze der Messung nicht lange notwendigen steady state (15)
- 8) der Tatsache, keine beschwerliche Gasanalyse zu benötigen und relativ rasch die Endergebnisse zur Hand zu haben.
- 9) der geringen oder nicht nötigen Blutentnahme.
- 10) dem schnellen Reagieren auf Durchblutungsänderungen (15, 83, 48).

In dieser Arbeit wird die $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschtechnik der herkömmlichen N_2O -Methode gegenübergestellt und eine Basis zu schaffen versucht, auf der diese beiden Verfahren verglichen werden können. Die $^{133}\text{Xenon}$ -Methode läßt verschiedene Variationen hinsichtlich des Applikationsortes des Isotops, der Aktivitätsregistrierung und der mathematischen Auswertung der Meßergebnisse zu. Es wird ihre Wertigkeit diskutiert und es wird gleichzeitig zu klären versucht, welches der Verfahren bevorzugt angewandt werden soll.

Versuchsanordnung und Applikationsmethoden

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 85 Patienten im Rahmen der diagnostischen Herzkatheterisation in Verbindung mit der selektiven Koronararteriographie bei männlichen und weiblichen Patienten durchgeführt. Es waren sowohl Koronargesunde als auch Koronarkranke im Alter von 16 bis 62 Jahren. Es wurden weder Narkotika noch Beruhigungsmittel gegeben, um unphysiologische Einflüsse auf die Meßgrößen möglichst auszuschalten. Bei der Untersuchung wurden zum Teil Koronardilatatoren oder andere Pharmaka verabreicht, wobei aber meist eine doppelte Nullwertbestimmung vorausging.

Unter Lokalanästhesie (Novokain) wurde der Katheter percutan in die Arteria femoralis nach der von Judkins beschriebenen Technik eingeführt (40). Die Position der Katheterspitze (im Koronarostium oder linken Ventrikel) wurde nach Kontrastmittelinjektion mittels eines 15 cm Röntgenbildverstärkers über Fernsehmonitore nachgeprüft. Außerdem wurde über die linke Armvene der Koronarsinus (C.S) sondiert. (9). Die Lage des Katheters im Koronarsinus (tiefer 2 cm) wurde röntgenologisch und durch Bestimmung des O₂-Gehaltes einer Blutprobe (20-40%-ige Sättigung vor Applikation eines Koronardilatators) nachgewiesen.

Die Sondierung des Koronarsinus kann infolge besonderer anatomischer Verhältnisse erschwert sein, durch:

- a) Eine Eustachius-Leiste zur Vena cava inferior hin
- b) die Valvula Thebesii direkt vor dem Ostium (28)

Doch wurde in den letzten Jahren allgemein eine Erfolgsquote von 98 % erreicht (86).

Als Applikationsort für den Tracer stehen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl, wobei von jeder Injektionsart gefordert werden muß, daß sie dem Gewebe erlaubt, auf dem Kapillarniveau schnell den gleichen Partialdruck wie das ankommende arterielle Blut zu erreichen.

Die selektiven $^{133}\text{Xenon}$ -Injektionen in die Koronarien erfolgt nach der von Ross (1964) (84) beschriebenen Technik. Dabei wurde in isotoner Kochsalzlösung gelöstes Xenon schnell (4-6 Sekunden) in hoher Konzentration (75) als einzelner Bolus von 0,5 ml injiziert, um eine möglichst kurze Sättigungsphase zu erreichen. Sofort wurde ein Katheterinhalt voll physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Aus den vom Hersteller gelieferten Aktivitätsdaten und der Halbwertskurve kann man die für die Injektion nötige Xenonmenge berechnen. Wir bemühten uns, eine Gesamtaktivität von ungefähr 200 μCurie bei selektiver Koronarinjektion und von 700 μCurie bei Injektion in den linken Ventrikel zu erreichen. Damit wird dem Myokard genügend Tracer angeboten, wodurch niedrige Aktivitätsbereiche, die sehr viel anfälliger gegen beeinflussende Faktoren wie z.B. Rezirkulation, Meßungenauigkeiten, sind, erst deutlich später erreicht werden.

Weil die Bolusinjektion (single-, delta-input; impulse injection) direkt in das zu untersuchende System eine leichtere mathematische Behandlung und Auswertung der Ergebnisse erlaubt, (d.h., die "frequency function" der Injektion wird nicht benötigt (103), haben wir sie als Standardmethode verwandt. Sejrsen (90, 60) weist mit Nachdruck darauf hin, daß nur nach einer Bolusinjektion eine korrekte Berechnung des Blutflusses mittels der Zierlerformel möglich ist. Bei einem sogenannten step input (konstante arterielle Konzentration) ist der initiale Abfall nicht genügend lang zu erfassen, da die ersten Sekunden zur totalen Vermischung des Tracers mit dem Blut nötig sind. Bei einer Bolusinjektion ist dagegen die Höhe der Aktivitätskurve adaequat aus der Zählfigur in den ersten 4-6 Sekunden zu bestimmen.

Die Injektionsmenge sollte nach Möglichkeit klein sein (58, 80: Kleiner 1,5 ml), da bei exzessiv hohem (größer 3 ml) Injektionsvolumen und -druck etwas $^{133}\text{Xenon}$ durch das Kapillarbett gepreßt (reine intravasale Koronardurchblutungszeit: 3 Sekunden) oder die Richtung des Blutflusses durch interarterielläre Anastomosen in benachbartes Myokard umgedreht

werden kann (80). Diese praktisch kaum relevante Fehlerquelle wäre an einer von der normalen Clearance leicht zu unterscheidenden, schnellen initialen Clearance von kurzer Dauer zu erkennen (90, 30, 61). Auch sollte nicht zu heftig injiziert werden, damit keine Erythrozyten zerstört werden, wodurch vasoaktive Substanzen freigesetzt werden können. (32). Man nimmt an, daß eine Xenonlösung, die nicht auf Körpertemperatur erwärmt worden ist, keine Veränderungen des Blutflusses hervorruft.

Bei einem Teil der Patienten wurden getrennt linkes und rechtes Koronarostium sondiert und danach die Durchblutung des von der Rechts- (RKA) bzw. Linksarterie (LKA) versorgten Myokardbezirktes ermittelt.

Technisch einfacher ist die Injektion in den linken Ventrikel (LV). Wir führten sie bei 24 Patienten durch, wobei uns besonders die Vergleichswerte der kurz vorher am gleichen Patienten erfolgten Blutflußmessung mittels der N_2O -Methode interessierten. Gegenüber der selektiven Injektion in die Koronarien bietet die Injektion in den linken Ventrikel (LV) kaum weniger Vorteile, obwohl :

- a) nur 5 % des Herzminutenvolumens in den Koronarkreislauf gehen (25). Es sind daher wesentlich höhere Xenonmengen zu injizieren als bei einer selektiven Sondierung der Koronarostien (700 μCi), um für eine sinnvolle Auswertung hinreichend hohe Aktivitäten aus dem Koronarsinus gewinnen zu können.
- b) eine selektive Erfassung der RKA- und LKA-Durchblutung nicht möglich ist, da Xenon gleichzeitig in beide Versorgungsgebiete einfließt. Ferner erscheint durchaus eine direkte Xenondiffusion aus dem Ventrikel ins Myokard möglich (Rezirkulation !).
- c) bei extrakorporaler Zählung die RKA- und LKA-Durchblutung und die im LV verbliebene Aktivität zugleich erfaßt werden und sich deswegen keine sinnvollen Kurven registrieren lassen (75)

- d) die Indikatoreinschwemmung in die Koronarien sicher länger als 4 - 6 Sekunden dauert (keine Bolusinjektion)

Um die Größe der Rezirkulation abzuklären, haben wir ¹³³Xenon in den rechten Vorhof injiziert. Der arterielle Blutdruck und eine EKG-Ableitung wurden während der gesamten Untersuchung ständig durch einen Fernsehmonitor aufgezeigt.

Erst nach Vollendung der hämodynamischen Studien wurden selektive Koronararteriographien und Linksventrikulographien gemacht (2-4 ml Urografin wurden dabei manuell injiziert (50)), da es durch die hyperosmolaren Kontrastmittel zu einem massiven Einstrom von Gewebswasser in die Kapillaren kommt und sich dadurch der kapilläre Blutfluß verkleinert. Dieser Effekt ist zum Teil erst nach 30 Minuten vollständig abgeklungen.

Die Indikatorsubstanz

Als Tracer verwenden wir das radioaktive Edelgas ¹³³Xenon wegen seiner günstigen physikalischen Eigenschaften. Es wird während seines Aufenthaltes im menschlichen Körper weder produziert, konzentriert, metabolisiert, noch ändert es seine chemische Identität (Inertgas). Auch die Bedingung der hohen Diffusionsfähigkeit erfüllt es, da es als frei diffundierendes lipophiles Inertgas (die Molekülgröße ist im Vergleich zur Löslichkeit unbedeutend (56)) die gesamte Kapillarwand als Diffusionsoberfläche zur Verfügung hat (57, 33) und sich in alle Gewebsräume verteilt (4). Daher glaubt man, daß der Gleichgewichtszustand wahrscheinlich besteht (geringe Diffusionswege) (43, 45, 6, 61, 31, 55). Als Sättigungszeit nimmt man bei Bolusinjektion ungefähr 1 Sekunde an (56, 46, 51, 6 : 0,16 sec).

¹³³Xenon wurde zuerst von Conn 1955 für die Hirndurchblutungsmessung verwendet (17), von Ross 1964 dann für die

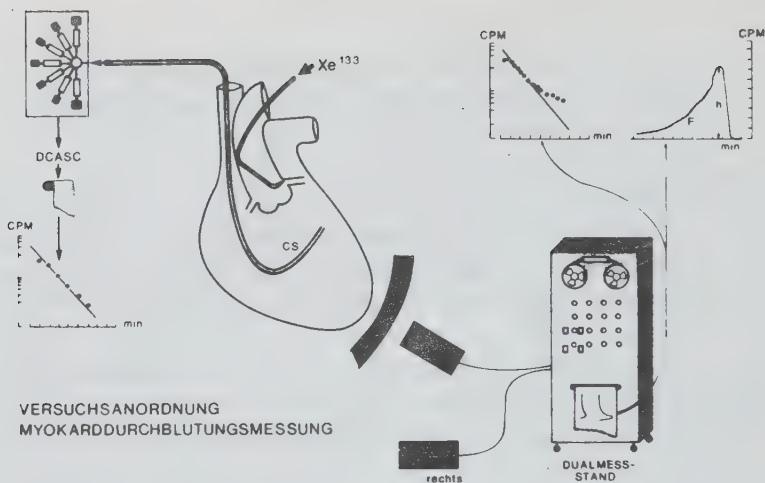


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung und der Auswertung der Myokarddurchblutungsmessungen.
Linke Bildhälfte: intrakorporales Vorgehen
Rechte Bildhälfte: extrakorporale Aktivitätsmessung
Auswertung entweder durch monokompartimentale Analyse oder mittels der Höhen-Flächen-Formel

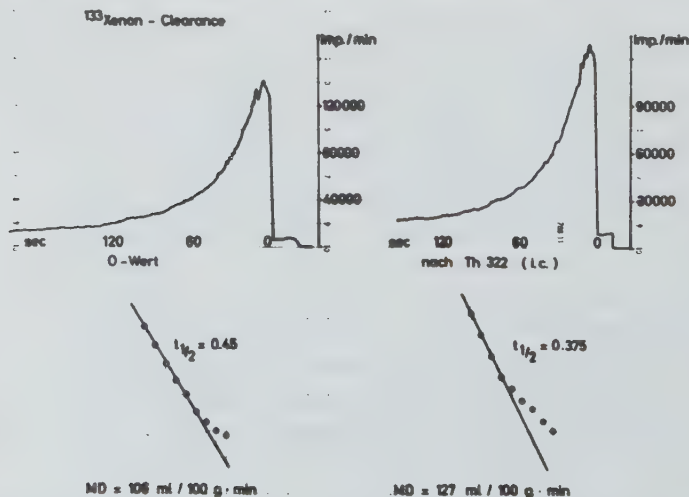


Abb. 2: Oben: Zwei typische, bei unseren Messungen erhaltene Aktivitätskurven

Unten: Ihre kompartimentale Analyse

Myokarddurchblutungsmessung (84).

Das in physiologischer Kochsalzlösung physikalisch gelöste Isotop muß anaerob behandelt werden, um Aktivitätsverluste zu vermeiden. (z.B. Luftblasen in der Injektions-spritze oder der Transportampulle), da es in Luft eine viel größere Löslichkeit hat ($\lambda = 10$). Bei Bolusinjektion lösen sich maximal 2 % des Xenons im Katheter, bei längerer Lagerzeit in Plastikspritzen aber bis zu 50 %.

Wir messen die Gamma-Strahlung, da nur sie auch aus tieferen Gewebsbezirken eine ausreichende Durchdringungsfähigkeit hat. Jeder Zerfall von $^{133}\text{Xenon}$ liefert eine Gamma-Welle der Energie 81 kev. Als optimal sieht man in der nuklearmedizinischen Praxis Gamma-Energien im Bereich von 100-400 kev an, d.h., sie verbinden geringe Absorption, gute Ansprechwahrscheinlichkeit der Szintillationskristalle und gute Kollimierbarkeit miteinander (22). Aus diesem Grund braucht man nur kleine Mengen zu injizieren (97), was wiederum die Kontamination und Strahlenbelastung der Patienten und des Personals verringert (64, 59). Die Belastung bleibt im mrad-Bereich bei Injektion von mCurie-Mengen (58). Es sind daher auch Messungen kurz hintereinander erlaubt. (5 mCi $^{133}\text{Xenon}$ ergeben eine Belastung von 1 mrad. Das entspricht einer Dreitagedosis von Kosmischer- und Naturstrahlenbelastung). $^{85}\text{Krypton}$ erscheint wegen seiner höheren Strahlenbelastung (500 kev: Gamma-Strahlung) weniger geeignet, obwohl in Folge der hohen Strahlungsenergie der Gewebezylinder besser definiert wird (niedrigere Selbstabsorption und kleinere Kontamination von Comptonstreuungen aus anderen Gebieten (32)). Die Strahlenbelastung entsteht vornehmlich durch Beta-Strahlung; am stärksten sind, in Folge des Applikationsweges und Eliminationsweges, Herz, Lunge, Trachealschleimhaut, belastet. Die hauptsächliche Belastung erfolgt durch die Röntgenstrahlung bei den Angiographien.

Wir erhalten $^{133}\text{Xenon}$ in Folge der kurzen Halbwertszeit von 5,3 Tagen, wöchentlich in Einheiten von je 12 ml mit einer Anfangsaktivität von 10 - 12 mCi ($1 \text{ mCi} = 2,22 \cdot 10^9$

Zerfälle/min) vom Radiochemical Center, Amersham, Großbritannien. Die Erzeugung des ^{133}Xe erfolgt bei der ^{235}U erspaltung durch Neutronenbeschuß. Es zerfällt zu ^{133}Cs . Xenon ist nicht toxisch, nur in hohen, bei uns nicht verwendeten Konzentrationen (50-80 % in der Einatemungsluft) als Anästhetikum wirksam (76).

Physikalische Daten: Nach Angaben des vom Hersteller herausgegebenen Merkblattes: Information from the Radiochemical Center Amersham, Buckinghamshire, England, Data sheet 5594.

Halbwertszeit:	5,27 d	Maximale spezifische Aktivität: $99 \cdot 10^{-3} \text{mCi/m}^3$
Max. β - Energie	340 Kev (100%)	Internal Conversion 65%
- Energie	81 Kev (35%)	

Halbwertsdicke für γ - Strahlung (die Dicke, bei der die Strahlungsintensität auf die Hälfte des Ausgangswertes fällt):

0,025 cm Blei

Max. tolerable Konzentration in der Luft: 10^{-5}mCi/cm^3 davon 98 % ^{133}Xe und Spuren $^{131\text{m}}\text{Xe}$ und ^{85}Kr

m: metastabil, d.h., der angeregte Zustand ist länger lebensfähig

Registrierverfahren

Zur Registrierung der Aktivitätskurven bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten an.

a) Intrakorporale Messung:

Aus der Zeit der N_2O -Methode ist die intrakorporale Aktivitätsmessung übernommen, die eine Sondierung des Coronarsinus erfordert (15, 48, 33, 25).

Mit Hilfe eines Motorspitzenaggregates werden semikontinuierlich in regelmäßigen Abständen (30 Sekunden) insgesamt sieben Blutproben durch einen Katheter aus dem Coronarsinus entnommen. (Das Sammelsystem macht dabei keine signifikante Distortion der Clearancekurve). Die Aktivitätsgewinnung für den ersten Meßpunkt kann erst bis zu 30 Sekunden nach dem Beginn des Abfalls der monoexponentiellen Kurve einsetzen ($\cong$ 2.Spritze), denn das Absaugen der sogenannten Clearance (1.Spritze : 2,4 - 2,5 ml Spritzeninhalt) mit der wir die Kochsalzlösung und das Blut ohne Aktivität aus dem Katheter (1,5 ml) herausholen (frühestens nach 18,7 Sekunden erscheint das erste Blut) beginnt mit dem Start des extrakorporalen Kurvenabfalles.

Ähnlich verfahren auch verschiedene andere Untersucher. Sammlung der Proben nach Injektionsende:

- a) 10 - 15 Sekunden (48)
- b) 45 " (15)
- c) 10 - 40 " (80) , da "bulk drainage"
- d) initiale Verzerrung in Folge Injektionsartefakts (66)
- e) sehr frühe Kurvenverzögerungen werden nicht beachtet (103)

Die Bestimmung der Radioaktivität der einzelnen Proben erfolgt mit Hilfe eines Zweikanalanalysators mit automatischen Probenwechsler (DCASC). Nach Abtragen der Impulszahlen pro Minute minus dem vor der Injektion gewonnenen Nullwert auf halblog. Papier - besonders im Zeitintervall 30 Sekunden bis 3,5 Minuten vom Meßbeginn an - versucht man dann, eine Gerade graphisch durch die einzelnen Punkte zu legen.

Aus deren Neigung ergibt sich die Halbwertszeit und daraus weiter die Myokarddurchblutung (MBF) nach der Formel:
(Kety 1949: 43)

$$MBF = \frac{\ln 2 \cdot 0,72 \cdot 100}{t_2 \cdot 1,05} \text{ ml/100 g.min}$$

Um eine rasche Beurteilung zu ermöglichen, will ich die wichtigsten Vor- und Nachteile dieser Methode übersichtlich in einem Schema gegenüberstellen.

Vorteile:

1. Die intrakorporale Messung erlaubt eine begleitende Messung der Myokard-O₂-Extraktion und des Stoffwechsels
2. Es findet keine simultane Aktivitätsmessung von Gewebe zwischen Detektor und Herz statt, d.h., die Systemgrenzen werden nicht durch den Detektor wie bei der extrakorporalen Messung bestimmt (keine extramyokardiale Aktivität (103))
3. Es ist die Messung der Durchblutung nach LV-Injektion möglich
4. Die Rezirkulation spielt infolge des Sammelortes eine noch geringere Rolle (33)
5. Es wird nur der für die Herzarbeit entscheidende Ventrikel erfaßt (RV-Beitrag 5 %)
6. Es erfolgt keine Beimischung durch den rechten Vorhof (49)
7. Gebiete sehr niedriger Durchblutung bewirken nur eine sehr geringe Beeinflussung

Nachteile:

1. Bei hohen Durchblutungen kann die geringe zeitliche Auflösung eine große Ungenauigkeit der Aktivitäts-

werte pro Zeiteinheit ergeben

2. Es erfolgt praktisch keine Erfassung der RKA-durchblutungswerte, da sie nicht in den Koronarsinus drainiert (25, 50)
3. Eine Sondierung des Koronarsinus ist nicht immer möglich
4. Der Katheter kann theoretisch bei kontinuierlichem Absaugen das Drainagemuster beeinflussen (33)
5. Der Koronarsinusausfluß ist eine inkonstante Fraktion der gesamten Koronardurchblutung, d.h., das Drainagemuster der LKA in den Koronarsinus ändert sich (78, 25, 33, 34). Dadurch wird ein Vergleich der Durchblutungswerte zwischen verschiedenen Patienten erschwert.

B) Extrakorporale (präcordiale) Messung der Aktivität:

Der Patient liegt dabei in laevo-anteriorer Schräglage. Dabei wird ein kollimiertes Szintillationszählrohr des Dualmeßstandes direkt auf der Brustwand über der Herzspitze (Bassingthwaight (6) konnte nachweisen, daß über der Herzspitze im Gegensatz zur Herzbasis die Beeinflussung durch Fett sehr gering ist), die zweite Meßsonde wird parallel daneben im 4.ICR parasternal aufgesetzt. Der Aktivitätsverlauf minus automatisch subtrahiertem "precalibration background" durch die ¹³³Xenon-Ausschwemmung aus dem Myokard ergibt Kurven ähnlich wie in Figur 2.

Die Kurvenweisen dabei immer auf:

- a) eine kleine Verzögerung am Anfang
- b) 10 Sekunden nach Injektionsende einen raschen Anstieg auf ein Maximum (83)
- c) Abwärtskonkavität -Wendepunkt-Aufwärtskonkavität (103)

Die Meßdauer war ungefähr vier Minuten, d.h., bis die Aktivitätskurve einen konstanten Wert erreichte oder langsam zum

background abfiel.

Ebenso wie bei der Messung im Koronarsinus sprechen einige Gesichtspunkte für beziehungsweise gegen die präcordiale Meßtechnik.

Vorteile:

1. Es treten keine Katheterartefakte auf und es ist keine Sondierung des Koronarsinus nötig
2. Es besteht die Möglichkeit der getrennten Blutflußabschätzung in der linken und rechten Koronararterie
3. Durch die kontinuierliche Aufzeichnung (30) und die mögliche Vergrößerung der Zeitkonstante während der Analyse erfolgt eine deutliche Reduzierung der statistischen Schwankungen am Schwanz der Aktivitätskurve
4. Eine längere Registrierung ist möglich (das langsame Kompartiment kann man dadurch zu erfassen versuchen)
5. Bei der quantitativen Berechnung kann die Höhenflächenformel nach Zierler (103) angewandt werden
6. Da nur der relative Aktivitätsabfall verwendet wird, hat eine Veränderung des Geometriefaktors ($\frac{F}{4\pi d^2}$) keinen Einfluß (47), auch wenn einzelne Herzzonen normalen Myokards mit unterschiedlichem Wirkungsgrad erfaßt werden.

Nachteile:

1. Durch die Erfassung der sogenannten extramyokardialen Aktivität (Fettgewebe um das Herz, Brustwand, arbeitende Muskulatur) tritt das Problem der Kollimation der Sonde auf (58)
2. Nur der Teil des Myokards, der von der kollimierten Sonde gesehen wird, trägt zur Durchblutung bei (50)
3. Bei LV-Injektion ist eine Trennung der einzelnen Kompartimente nicht möglich

4. Da das Verteilungsvolumen des $^{133}\text{Xenon}$ erfaßt wird, treten Gebiete mit niedrigerer Durchblutung deutlicher hervor als bei der intrakorporalen Methode

Die Meßgeräte

Mittels eines Dualmeßstandes der Firma Picker-Corporation, Cleveland Ohio (Picker X-ray Corporation, Waite M&B.Div.Inc., Cleveland, 12 Ohio USA Instructions T 55,327) registrieren und zeichnen wir die myokardiale und extra-myokardiale Radioaktivität kontinuierlich auf.

Der für den Gamma-Strahlennachweis optimale Szintillationszähler besteht aus folgenden einzelnen zusammengesetzten Geräteeinheiten:

a) Zwei Szintillations-Zählrohre vom Typ 2801 F sind mit je einem 1,5 inch im Durchmesser und 1 inch dickem thallium-aktivierten Natriumjodidkristall (NaJ) ausgerüstet. Das Jodid sorgt für eine hohe Gamma-Strahlenabsorption. Das Thallium verschiebt das Luminiszenzmaximum hin zum Empf-indlichkeitsmaximum der Cs-Sb-Photoelektrode. Die Zählkristalle sind in üblicher Weise mit einem Sekundärelektronenvervielfacher (Photomultiplier) verbunden, der die an der Kathode in Photoelektronen umgewandelten Photonen vervielfacht. Da die Gamma-Strahlung des Xenon relativ weich ist, kann man ein dünnes Kristall und eine relativ schwache Bleiabschirmung verwenden, wobei der Detektor etwas innerhalb des Kollimatorrohres sitzt. Die Gewebskegel, deren Aktivität betrachtet wurde, waren durch je einen 20° Flach-Feld-Blei-Kollimator mit einem Öffnungsdurchmesser von 65,5 mm begrenzt. Die vom Hersteller angegebene Isoresponse-Kurve des Kollimators - gemessen mit ^{131}Jod in Luft - einer dem $^{133}\text{Xenon}$ vergleichbaren Strahlungsquelle, zeigt die

ungefähr zu erwartende Aktivitätsausbeute in Abhängigkeit der Entfernung: Strahlungsquelle-Detektor. Daraus wird ersichtlich, daß die Aktivitätsausbeute bei einer maximalen Entfernung des Tracers von 9-10 cm von der Kollimatoröffnung nie kleiner als 20-30 % wird, trotz der Gewebeabsorption.

b) Die aus dem Szintillationszähler in energieproportionaler Höhe erhaltenen Impulse (durch Absorption ausgelöste Photo- und Comptonelektronen) werden nun als Photostrom zu einem digitalen Ratemeter weitergeleitet, der durch Integration dieser Impulse den zeitlichen Durchschnittswert einer Impulsfolge anzeigt. Der Ratemeter arbeitet bei uns mit einer Zeitkonstante (Dämpfung) von 1 Sekunde, um auch einen steilen Kurvenabfall gut aufzeichnen zu können und damit die statistische Unruhe im Kurvenbild noch gut zu erkennen ist. Denn je höher die Zeitkonstante, desto kleiner ist die Amplitude der Schwankungen um einen Durchschnittswert und um so größer die Peakverspätung und Verformung der Kurve. Dem Ratemeter sind ein Direktschreiber und ein Magnetbandspeicher angeschlossen.

c) Durch den Direktschreiber werden die gemessenen Aktivitäten der beiden Zähler gleichzeitig sofort auf einen speziellen Papierraster linear übertragen. Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs ist mit dem Papierraster koordiniert, was erst die zeitliche Auswertung der Kurve erlaubt. Als Papiergeschwindigkeit wählten wir 3,8 cm/min, einerseits damit die zeitlichen Abstände der absoluten Aktivitätshöhen selbst klein sind, andererseits damit die Kurve noch ein gut überschaubares Gesamtbild gibt.

d) Zugleich wurden die Aktivitäten auch auf Magnetband aufgezeichnet, was bei späterer Abspielung auf einen Direktschreiber eine optimale, volle Ausnützung des Range (d.h. des Meßbereiches der Kurvenaufzeichnung) erlaubt.

e) Durch Zusatz eines Impulshöhenanalysators kann man spektrometrieren, d.h. in unserem Fall, den spezifischen Aktivitätsbereich für ¹³³Xenon einstellen, um:

1. Eine optimale Aktivitätsausbeutung zu erzielen
2. Den Einfluß störender Raumaktivität (background)

möglichst gering zu halten.

Auswertemethoden

Die Auswertung der extrakorporal gemessenen Kurven kann auf zwei Arten erfolgen:

a) Monokompartimentale Analyse

Hierbei übertragen wir die Impulse der Kurve in einem bestimmten Zeitintervall ($1/8 - 1/4$ Minute) auf semilogarithmisches Papier. Dies entspricht dem Vorgehen bei der intrakorporalen Messung. Zur Durchblutungsberechnung verwenden wir nur den Kurvenanfangsteil, bei dem die semilogarithmisch aufgetragenen Meßpunkte sich graphisch zu einer Geraden verbinden lassen.

Von allen Autoren wird übereinstimmend angegeben, daß die Neigung der semilogarithmisch aufgetragenen Clearancekurve im Experiment nach den ersten paar Minuten der Auswaschung inkonstant wird, d.h., mehr oder weniger früh von einer Geraden abweicht. Ein monoexponentialer Verlauf wird beobachtet bis auf:

- 10 % des peak-Wertes (75,33)
- kleiner 20 % des peak-Wertes (97)
- 10-15 % des peak-Wertes (49)
- kleiner 5-10 % des peak-Wertes (50a)
- 30-40 % des peak-Wertes oder 60-90 sec lang (83);
dagegen bei der RKA nur in den ersten
30 - 40 sec
- 3-20 % des peak-Wertes (35) bei schnellem Blutfluß
bis auf wenige % monoexponential
- 5-20 % des peak-Wertes (66)
- 10 % bei normalem Myokard (81)

praktisch eine Gerade bei normalem Myokard (38)

Rein mathematisch gesehen bedeutet das, daß die Gleichung:

$$Q_i(t) = Q_0 e^{-kt}$$

zumindest in ihrer monoexponentialen Form nur am Anfang der Kurve richtig ist. Praktisch interpretiert man dies ("second slope"- langsames Kompartiment) meist als Entstehen eines nicht ganz uniformen (nicht homogenen) Blutflusses, d.h., die Clearancekonstante k variiert für die verschiedenen Teile der Kurve. Deshalb ziehen die meisten den initialen Abfall (entsprechend der mengenmäßig wichtigsten Gewebeart (57, 98)) zur Durchblutungsmessung heran (93, 6, 103: Dadurch Durchblutungsüberschätzung) da das langsame Kompartiment normalerweise so klein und langsam perfundiert ist, daß keine signifikante Veränderung des schnellen Kompartiments entsteht.

Die Abweichungen der myokardialen Isotopenclearancekurve (spätes, langsames washout) von einer idealen monoexponentiellen Funktion werden auf unterschiedliche Weise interpretiert. Dabei neigen verschiedene Autoren dazu, einzelnen Faktoren ein Primat einzuräumen.

1. Rezirkulation (33, 66,3) (Modell der Serienschaltung des Kreislaufes (63)).
2. Uneinheitliche Durchblutung im Verteilungsvolumen (49, 50, 6, 94, 35, 93) (langsames Kompartiment (35)). Tierexperimentell ergibt eine partielle Gefäßligatur eine Verlängerung der Auswaschkurve.
 - a) Existenz signifikanter Mengen Fett, Narbe (33, 30, 3)
 - b) kein ständiges Diffusionsgleichgewicht
3. Extramyokardiale Aktivität
 - a) Infolge Isotopenaktivität im Fett um die Ventrikelwand und entlang der Arterien und Muskelgewebe, besonders der arbeitenden Atmungsmuskulatur (48,66)

- b) Strahlung von schon geclearten $^{133}\text{Xenon}$ in den Venen, RV, RA, arteriae pulmonales (66) und der Lunge (31)
- c) extrakoronare Verschüttung und Absorption (Diffusion (48)) Injektionen in die Aorta descendens ergeben ähnliche Kurven wie das langsame Kompartiment.
- 4. Verschiedene Gewebe mit unterschiedlichem Verteilungskoeffizienten (6,35, 91)
- 5. Keine vollständige Vermischung des Indikators mit dem Gewebe (49)
 - a) begrenzte Permeabilität durch die Kapillarwand oder langsame Diffusion ins Gewebe
 - b) chemische Verbindung des Indikators mit einer weniger diffusiblen Substanz
- 6. Das langsame Kompartiment entspricht ungefähr der mittleren Kollateraldurchblutung der ischämischen Zone (41)

b) Nicht-kompartimentale Analyse

Ganz anders erhalten wir hier die Durchblutung. Wir messen die Gipfelhöhe der Kurve und planimetrieren ihre Fläche bis zur 4. Minute nach dem Anstiegsbeginn aus (mittlerer Fehler des Planimentrierens kleiner $\pm 4\%$). Die Gewebsdurchblutung ergibt sich aus der mittleren Transitzeit des Indikators, wobei schließlich nach Zierler (103) folgende Formel angewandt wird:

$$\text{MBF} = \frac{100 \cdot \text{Gipfelhöhe} \cdot \text{Verteilungskoeff.}}{\text{Fläche} \cdot \text{spez. Myokardgewicht}}$$

Bestimmung der Koronardurchblutung mittels der Stickoxydulmethode

Die Koronardurchblutung wurde mit Hilfe der Stickoxydulmethode nach einer Modifikation von Bernsmeier und Mitarbeitern (7 a) gemessen. Die Größe des Koronarblutflusses errechnet sich nach dem Fick'schen Prinzip aus N_2O -Aufnahme des Myokards und der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz dieses Gases. In Folge des Verteilungskoeffizienten von $\lambda = 1$ entspricht nach völliger Aufsättigung des Gewebes, die Endkonzentration des Stickoxydul im venösen Blut des Koronarsinus dem Gewebegasgehalt. Weil sich die Aufsättigung im arteriellen Blut erheblich rascher vollzieht als im Koronarvenösen, muß bis zum Gaskonzentrationsausgleich über einen Zeitraum von 10 Minuten das Integral der Einzelkonzentrationen bestimmt werden. Hierzu wird kontinuierlich durch Motorspritzen Blut aus dem arteriellen System und dem Koronarsinus entnommen. Je schneller die AVD_{N_2O} ausgeglichen ist um so größer ist die in der Zeiteinheit durchgeströmte Blutmenge. Für die Koronardurchblutung (MBF) von 100 g Myokard pro Minute gilt folgende Formel:

$$MBF = \frac{V_n \cdot \lambda \cdot 100}{(a_m - \bar{V}_m) \cdot n} \quad (\text{ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min})$$

MBF : Koronardurchblutungsgröße

V_n : Koronarvenöse N_2O Konzentration zur Zeit des Ausgleiches

λ : Verteilungskoeffizient ($\lambda = 1$) zwischen Myokard und Blut

n : Zeitdauer der Untersuchung

a_m : Mittlere arterielle Gaskonzentration

$\bar{V}_m$: Mittlere venöse Gaskonzentration

Es wurden Doppelbestimmungen in Form der Saturation und Desaturation gemacht, deren arithmetisches Mittel bildeten unsere Durchblutungswerte.

Der mittlere Fehler dieser Methode liegt bei 2,7 % (87a)

Risiken der Koronardurchblutungsmessung

Die Risiken dieser Myokarddurchblutungsmessungen sind die gleichen wie bei der selektiven Koronararteriographie und daher sehr gering.

Nach der cooperative study on cardiac catheterisation liegt die Mortalität bei 1 ‰ (85), die der Komplikationen bei 3,6 % (besonders Ventrikelflimmern).

Als Gegenindikation müssen hier gelten:

Nicht beherrschbare Herzinsuffizienz,
schwere generalisierte Gefäßveränderung,
schwere Allgemeinerkrankung,
hohes Alter,
frischer Infarkt.

Theoretische Betrachtungen

Bei der Auswertung, der als Abnahme von Impulszahlen (counts (cpm)) in der Zeiteinheit erhaltenen Meßdaten, legt man vor allem zwei verschiedene einfache physikalisch-mathematische Modelle zu Grunde, die wenigstens theoretisch dem zu untersuchenden System entsprechen sollten, was aber bei der Komplexität biologischer Systeme eine große Vereinfachung bedeutet.

Zuerst will ich die am meisten verwandte sogenannte monokompartimentale Analyse behandeln.

Ein Kompartiment (Verteilungsraum) beinhaltet alle Strukturen mit gleicher Anreicherungs- und Austauschgeschwindigkeit für eine bestimmte Substanz, d.h., die Strukturen können weit auseinanderliegen und brauchen histologisch keine einheitliche Struktur aufzuweisen. Diese Methode entspricht dem Verfahren von Kety (22, 98) das er 1949 (43) bei seiner Arbeit über:

Measurement of regional circulation by local clearance of radioactive sodium

publizierte und das später besonders von Herd et al. (1962) (30) und R.S.Ross et al.(1964) (83) für die Myokarddurchblutungsmessung angewandt wurde und seitdem allgemein als Routine-methode sich bewährt hat.

Wie viele Modelle, so hat auch dieses mehrere Grundannahmen, ohne die es nie vollgültig sein kann (76):

1. Die Kapillardurchblutung muß während der gesamten Meßdauer konstant bleiben (gilt für alle indirekten Meßmethoden) (37, 98)
2. Der arterielle Zufluß muß mit dem venösen Abfluß übereinstimmen (Fick'sches Prinzip!) (37, 45, 60, 83)
3. Das Gewebe muß homogen sein: (37, 103)
 - a) sofortiges Eintreten (37, 103, 60, 90, 95) eines konstanten Diffusionsgleichgewichtes (76,12), sodaß die Auswaschung aus dem Gewebe ein Maß für die Blutdurchströmung sein kann. Die Ein-

stellung des Diffusionsgleichgewichtes darf weniger Zeit benötigen, als das Blut für eine volle Durchquerung der Kapillare braucht (63).

- b) Der Tracer soll dauernd in Konzentrationen gemäß seines Verteilungskoeffizienten verteilt sein (6, 103, 83), d.h., in jedem einzelnen Verteilungsvolumen muß die gleiche Tracerkonzentration und gleiches λ vorhanden sein (90). Es darf somit keine Bevorzugung von Gebieten mit hoher Durchblutung erfolgen (60).
 - c) Gleichmäßige Durchströmung aller Myokardbezirke, in denen der Tracer enthalten ist (Monokompartiment) (37,49,50,90)
- 4. Der Tracer darf nur durch den venösen Blutstrom entfernt werden (12, 103, 83)
 - 5. Der Tracer muß vollkommen biologisch inert sein und darf die Hämodynamik nicht beeinflussen.
 - 6. Die arterielle Tracerkonzentration soll nach der Passage des injizierten Bolus zu vernachlässigen sein. Eine Rezirkulation würde große Komplikationen in der Berechnung ergeben (60).
 - 7. Ein Wechsel in der Hintergrundsaktivität darf nicht die gemessene Clearance beeinflussen (74).

Folgende einfache mathematische Gleichungen werden zu Grunde gelegt (43, 44, 45):

$$Q_i = c \cdot V \quad \text{und} \quad V = F \cdot t$$

Durch Kombination beider Gleichungen erhält man:

$$Q_i = F_A \cdot c_A \cdot t - F_V \cdot c_V \cdot t - F_L \cdot c_L \cdot t \quad (\text{Fick'sches Prinzip})$$

Wobei:

F_A : Arterieller Zustrom

F_V : Venöser Abfluß

F_L : Lymphatischer Abstrom

Q_i : Gesamte Tracermenge pro Einheit Gewebsmasse

dt : "Differential-kurzer" Zeitraum

V_i : Verteilungsvolumen des Tracer (z.B. extracelluläres Wasser usw.)

dQ : Differentiale Änderung von Q in der Zeit dt

c_A : Konzentration im arteriellen Blut

c_V : Konzentration im venösen Blut

c_L : Konzentration in der Lymphe

c_i : Konzentration im Gewebe

Da die arterielle Tracerkonzentration nach der Passage des Injektionsbolus bei einem Desaturierungsprozeß im wesentlichen zu vernachlässigen ist (Annahme: Kein venoarterieller Shunt) und auch die Drainage durch die Lymphe (80) im Vergleich zur venösen Durchblutung einen kleinen Betrag ausmacht, kann man vereinfachen:

(Annahme: Rezirkulation ist gering, da bei der 2. Passage Xenon zum Großteil abgeatmet ist, außerdem durch das Schlagvolumen verdünnt ist).

$$\frac{dQ_i}{dt} = - F c_V$$

weil aber:

$$\lambda = \frac{c_i}{c_V} \quad \text{und} \quad c_i = \frac{Q_i}{V_i} \quad \text{also} \quad c_V = \frac{Q_i}{V_i \cdot \lambda}$$

ergibt sich durch Zusammenfassen:

$$\frac{dQ_i}{dt} = - \frac{F Q_i}{V_i \cdot \lambda}$$

Wir setzen zur Vereinfachung:

$$k = \frac{F}{V_i \cdot \lambda} = \frac{F}{W \cdot \lambda}$$

da F ; V_i ; λ konstant sind und $V_i = \frac{W}{f}$ ist.

W: Das Myokardgewicht wird übereinkunftgemäß in 100 g Gewebe angegeben, da keine direkte Gewebsbestimmung möglich ist.

k: Proportionalitätskonstante, Clearancekonstante, Neigung der Geraden

$$\frac{dQ_i}{dt} = -Q_i \cdot k \quad \text{oder} \quad \frac{dQ_i}{Q_i} = -k \cdot dt$$

Durch Integration dieser Differentialgleichung 1. Ordnung erhält man die Exponentialfunktion:

$$Q_i(t) = Q_0 e^{-k \cdot t}$$

$Q_i(t)$: Tracermenge zur Zeit t

Q_0 : Tracermenge zur Zeit $t = 0$

Q_0 ist die Integrationskonstante, da zur Zeit $t = 0$: $Q_i(t) = Q_0$

Zur Vereinfachung der Berechnung führt man die Halbwertszeit ein, d.h., die Zeit, in der die ursprüngliche Tracermenge Q_0 auf die Hälfte abfällt, also auf $\frac{Q_0}{2}$.

Man kann also sagen:

$$\frac{Q_0}{2} = Q_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-k \cdot t}$$

$$\ln \frac{1}{2} = -k \cdot t \cdot \ln e$$

$$\text{da } \ln 1 = 0 \text{ und } \ln 1 - \ln 2 = \ln \frac{1}{2}$$

$$\ln e = 1$$

$$-\ln 2 = -k \cdot t$$

$$\ln 2 = 2,3 \lg 2 = 2,3 \cdot 0,3 = 0,69$$

Wenn die Grundannahmen stimmen, muß die Tracer clearance aus dem Gewebe in das venöse Blut (Funktion der Kapillardurchblutung) als monoexponentielle Kurve abnehmen, d.h., nach Auftragen der Werte auf semilogarithmischem Papier (Zählimpulse pro Minute - background) sollte sich eine Gerade ergeben, deren Neigung (Auswaschkonstante k) ein quantitatives Maß für die Durchblutung und das Verteilungsvolumen ist.

$$k = \frac{\lg c_1 - \lg c_2}{0,43 (t_2 - t_1)} \quad \text{oder}$$

$$k = \frac{\ln 2}{t/2} = \frac{1}{t} = \frac{0,693}{t/2}$$

c_1 : Counts zur Zeit t_1 c_2 : Counts zur Zeit t_2

Das Zeitintervall $t_2 - t_1$ soll lang genug sein, um eine brauchbare durchschnittliche Neigung zu erhalten.

$$F = \frac{k \cdot \lambda \cdot 100}{f} = \frac{k \cdot 0,79 \cdot 100}{1,05} = 68,57 \cdot k = \frac{47,55}{t/2}$$

f : Spezifisches Myokardgewicht 1,05 mg/ml (30,78,15)

Wenn man die Durchblutungswerte vergleichend gegenüberstellt, kann man Schlüsse auch aus dem $t/2$ - Wert ziehen, ohne daß man die f und λ -Werte benötigt.

Weil die experimentell erhaltenen Kurven nicht genau eine insgesamt monoexponentielle Tracerabnahme aus dem Gewebe ergaben (6,35, 68, 83), versucht man verschiedene Verfahren, um diese Mängel zu beheben oder wenigstens die Fehler zu verkleinern.

So haben Ingvar und Lassen (37) 1962 bei ihrer Hirndurchblutungsmessung Kety's Gleichung modifiziert, mit der Begründung, daß bei einer Bolusinjektion die Aufsättigungszeit zu kurz ist, um in allen Gewebekompartimenten eine Indikatoranreicherung gemäß des Verteilungskoeffizienten zu erhalten. Beim nicht homogen durchströmten Gehirn unterstellten sie zwei homogen, parallel angeordnete Gebiete (Compartments) (jedes Gebiet hat sein eigenes monoexponentielles "wash-out"; kein Traceraustausch zwischen den Kompartimenten (95)) und glaubten daher, ihre Meßkurven als Ausdruck der Summe von zwei Exponentialfunktionen angeben zu können. (Ein langsames und ein schnell perfundiertes Kompartiment). Die Auswertung erfolgte dabei durch sogenanntes "peeling off" (32,6) der Neigung der semilogarithmisch aufgetragenen Meßwerte oder durch Computer-Analyse. Durch ein besonderes Verfahren bekamen sie dann die durchschnittliche Durchblutung. Diese Art der Auswertung wurde von manchen Autoren (Bassingthwaighe (3,6,48)) auch für die Myokarddurchblutungsbestimmung verwandt.

Im wesentlichen konnte man mit dieser kurz angedeuteten Methode keine der kritischen Grundannahmen umgehen und daher keine besondere Verbesserung erreichen (6,81).

Von ganz anderen Voraussetzungen geht die nicht-kompartimentale Analyse aus (Zierler: 1954, 1962, 1965 (50,103)). Der neue Parameter ist die relative Größe der Fläche und nicht mehr die relative Neigung der Geraden (63).

Die Vorteile sind dabei:

- a) Die Existenz von einem oder mehreren homogenen Kompartimenten ist nicht Voraussetzung, d.h., das Gewebe und die Gewebsdurchblutung brauchen nicht homogen zu sein. (95,103)
- b) Endkapillarblut und Gewebekonzentration des Tracers müssen nicht zu jeder Zeit ein Gleichgewicht der Gaspartialdrucke haben, d.h., es braucht kein schnelles Aequilibrium Blut-Gewebe zu existieren, daher können zum Beispiel auch nicht diffusible Indikatoren verwendet werden (50,90,103).

Zierlers Grundidee war, daß durch die Verzweigung der Gefäße im Gewebe, es auch zu einer Aufzweigung der Durchgangszeiten der einzelnen Indikatorpartikel kommt, infolge von Unterschieden im eingeschlagenen Passagenweg und der betreffenden Geschwindigkeiten. Bei hoher Durchblutung wird der Indikator mit einer großen Menge Blut vermischt und die Konzentration am Ausgang ist daher niedrig.

In unserem Fall betrachten wir nur die Bolusinjektion, da man sonst die "input funktion" (56, 103) zu berücksichtigen hätte. Wir können eine Impulsinjektion annehmen:

Wenn die mittlere Passagedauer im Verhältnis zur mittleren Injektionsdauer lang ist. Bei schnellen Injektionen (spike injection und Impulsinjektion) in die Eingangsöffnung eines Teilbereiches des kardiovaskulären Systems gibt die am Systemausgang gemessene Konzentration-Zeitkurve die Wahrscheinlichkeitsverteilung (frequency function; probability density function) der Durchgangszeiten des Indikators an, d.h., sie gibt an, welcher Bruchteil der Gesamtmenge zu einer bestimmten Zeit gerade das Herzgefäßsystem durchquerte.

Dabei braucht man weder den Mechanismus und die Gesetze der Verteilung zu kennen, noch die letzte Existenz vom Konzentrationsgradienten und auch nicht die Zähleffizienz des Meßgerätes.

Einzige Vorbedingungen sind: (90, 60, 103)

A. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Durchgangszeiten darf sich während des washouts nicht ändern (103, d.h., die gesamte Durchblutung muß konstant sein. (steady state; Linearität des Zufalls der Clearance) (67, 90, 95) (stagnierende Flüssigkeitspools beeinflussen die Durchblutungsmessung nicht)

a) Stationarität: Im Herzen ändert sich Volumen und Blutfluss phasisch gemäß der Kontraktion. Je mehr Zyklen aber während der Registrierung der Kurve vorhanden sind, von desto geringerer Bedeutung ist die Beeinflussung dadurch (67)

B. Die gesamte Radioaktivität muß entweder im durch den Detektor erfaßten Volumen mit überall gleicher

Zähleffizienz erfaßt werden (103, 76, 90, 32, 35) oder da die Halbwertsdicke des Myokards für Gammastrahlen nicht zu vernachlässigen ist (2, 16 cm: 95) müssen alle Gewebekomponenten gleich in jeder Tiefe repräsentiert werden.

- C. Die Verteilung der Durchgangszeiten für die Indikatorpartikel muß gleich der aller Flüssigkeitspartikel sein (103), da der Fluß des $^{133}\text{Xenon}$ repräsentativ für den Fluß der gesamten Flüssigkeit ist (67). (z.B. die mittlere Geschwindigkeit der Erythrozyten ist größer als die des Plasmas (Fries 1949))
- D. Der gesamte Indikator muß einmal das System verlassen (103)
- E. Keine Rezirkulation soll vorkommen, d.h., wenn die Rezirkulation beginnt, bevor man ein genügendes Bild von $h(t)$ erhalten hat, ergibt sich ein großer Fehler (32, 67, 90, 95)
- F. Keine Abdiffusion von der Organoberfläche (90) und keine lokale Konvektion (Transport durch die Lymphe und Bewegung durch das Gewebswasser) sind erlaubt, d.h., das Gewebe soll überall gleiche Eigenschaften haben.
- G. Der Tracer muß gleichmäßig am Systemeingang (95) mit dem arteriellen Blut vermischt sein, welches in das zu untersuchende Gebiet geht (32)
- H. Der Tracer muß so schnell injiziert werden, daß keine Partikel das System verlassen können, bevor der gesamte Bolus angekommen ist, d.h., die gesamte Höhe der Kurve muß ein Maß für den gesamten Bolus sein (6). Sie muß auch mit der gleichen Geometrie wie die Auswaschkurve registriert werden (32, 95) (kürzeste Kapillardurchgangszeit 6-20 sec: 90)

Stochastische (nichtkompartimentale) Methode:

Die Tracermenge (dq), die das Gefäßsystem im kurzen Zeitintervall t bis $t+dt$ verläßt, ist:

sowohl: a) $q_0 h(t)dt$ da $\frac{dq}{dt} \sim q_0$

als auch b) $Fc(t)dt$ da $m = c \cdot V$ und $V = F \cdot t$

d.h.: $q_0 h(t)dt = Fc(t)dt$ oder $h(t) = \frac{F \cdot c(t)}{q_0}$

(Tracerausfluß = Blutausfluß)

$c(t)$: experimentell erhaltene Konzentration am Ausgang (Indikatorverdünnungskurve)

Fdt : Blutausfluß während diesem kurzen Zeitintervall

q_0 : injizierte Menge des Radioisotopes

$h(t)$: die Wahrscheinlichkeitsdichte der Durchgangszeiten des Tracers und als solche vom System und der Tracerart abhängig

$h(t)dt$: der Bruchteil der injizierten Teilchen, die zwischen der Zeit t und dt das System verlassen (Proportionalitätsfaktor)

Die gemessene Konzentration zur Zeit t ist proportional $h(t)$; Proportionalitätsfaktor:

$$\frac{F}{q_0}; h(t) \quad \text{hat die Dimension} \quad \frac{1}{t}$$

Wenn am Ausfluß der Konzentrationsverlauf über die ganze Zeit gemessen wird (Fläche = 1), ist die daraus resultierende Kurve das Integral der Gleichung:

$$q_0 \int_0^t h(\tau) d\tau = F \int_0^t c(\tau) d\tau$$

d.h. die Summe aller Teilmengen in den einzelnen Zeitabschnitten $d\tau$

Wenn man das Integral $\int_0^t h(\tau) d\tau$ als $H(t)$ bezeichnet (kumulierte Wahrscheinlichkeitsdichte), wobei $\int_0^\infty h(t) dt = 1$ ist; $\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = 1$, d.h. der gesamte injizierte Indikator verläßt das System im Laufe der Zeit:

$$\int_0^\infty h(t) dt = \frac{F \int_0^\infty c(t) dt}{q_0} = \frac{q_0}{q_0} = 1$$

da $q_0 = F \cdot \int_0^\infty c(t) dt$ ist

Wenn die Gesamtmenge des Tracers, die das System zwischen $t = 0$ und t verläßt, $q_0 H(t)$ ist, dann ist die Menge q , die im System zurückbleibt zur Zeit t :

$$q(t) = q_0 - q_0 \cdot H(t); \quad q(t) = q_0 (1 - H(t))$$

Dabei kann nur der Schwanzteil der Kurve $(1 - H(t))$ möglicherweise als monoexponentialer Ausdruck beschrieben werden.

Die Fläche unter der Kurve $q(t)$ ist:

$$\int_0^\infty q(t) dt = q_0 \int_0^\infty (1 - H(t)) dt \quad \text{vgl. Meier (67)}$$

$$\int_0^\infty (1 - H(t)) dt = \bar{t}$$

$\bar{t}$: die mittlere Durchgangszeit der Zeitkonstante des Exponentials

Da aber $\bar{t}$ auch :

$$\bar{t} = \frac{V}{F} \quad \text{durch Erweiterung nach W (89), wobei}$$

$$\lambda = \frac{V}{W} \quad \text{und} \quad f = \frac{F}{W} \quad \bar{t} = \frac{\lambda}{f}$$

ergibt sich durch Kombination von Gleichung B und C :

$$\frac{F}{V} = \frac{q_0}{\int_0^\infty q(t) dt}$$

(die Zähleffizienz kürzt sich aus dieser Gleichung heraus)

V : Tracerverteilungsvolumen z.B. Plasma, ECR usw.

q_0 : Maximalwert von q (Höhe der Kurve)

$q(t)dt$: die gesamte Fläche unter der Kurve
 W : Gewebegewicht
 f : Blutfluß/Gramm-Gewebe

Da aber das Volumen der Gleichung

$$V = F \cdot \bar{t}$$

dem Volumen V entspricht, das der Tracer bei Verteilung im Gleichgewichtszustand einnimmt (103; 32), kann man schreiben:

$$V = V_1 \cdot \lambda$$

und

$$\frac{F}{\lambda \cdot V_1} = \frac{q_0}{\int_0^\infty q(t)dt}$$

V_1 : gesamtes Gewebenvolumen
 λ : Verteilungskoeffizient = Äquilibriumvolumen der Verteilung pro Gramm-Gewebe

Zierler's Formel gilt nur, wenn kein Nettofluß des Xenon zwischen Blut und Gewebe vorhanden ist, was nur der Fall ist, wenn die Kurve vollständig registriert wird (6).

Wenn man nicht die gesamte Kurve aufzeichnen kann, muß man die Kurve im Sinne des vorhergehenden Kurvenverlaufes bis zur Neigung = 0 extrapolieren (103)

$$F = \frac{100 \cdot \lambda \cdot \text{Höhe}}{\text{Fläche}} = \frac{100 \cdot \lambda \cdot C(0)}{\int_0^\infty C(t)dt} = \frac{100 \cdot \lambda \cdot h}{\int_0^\infty H(t)dt}$$

$C(0)$: Zählimpulse zur Zeit $t = 0$

$C(t)$: Zählimpulse zur Zeit t

$\int_0^\infty H(t)dt$: mittlere Durchgangszeit

(6)Bassinghtwaighte modifizierte diese Gleichung, da es in der Praxis kaum praktikabel ist, die Kurve vollständig aufzuzeichnen.

Er kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Originalformel ergibt einen 100% dem gemessenen Blutfluß entsprechenden Wert, wenn die Kurvenhöhe am

Ende der Integration zwischen 25 und 15% der peak-Höhe liegt (wenn 5% des peak: 10-30% Blutfluß-Unterschätzung).

$$2. \quad F = \frac{\lambda \cdot (C_p - C(T))}{A(T)}$$

C_p = maximale Höhe

$C(T)$ = Höhe zum Integrations-Endpunkt

$A(T)$ = gesamte integrierte Fläche bis zur Zeit T

Die Berechnung der Blutflußwerte ist abhängig vom Endzeitpunkt der Integration.

Der Vorteil dieser Formel liegt darin, daß nur relativ kurze Zeit registriert werden muß.

Verteilungskoeffizient (λ)

Die Durchblutungsmessung mit Inertgas (^{133}Xe) erfordert die Kenntnis der entsprechenden relativen Löslichkeit zwischen dem Gewebe und der Blutphase, i.e. der Verteilungskoeffizient, da nur so der Clearancewert in einen quantitativen Wert für den Blutfluß umgewandelt werden kann.

Unter Inertgas versteht man ein Gas, das sich im Blut in einer Art löst, die durch das Henry'sche Gesetz beschrieben werden kann ($p \sim c$). Konzentration = Partialdruck p · Löslichkeit α .

Da bei gegebenem λ jedes Blutvolumen nur eine bestimmte Menge Xenon aus dem Gewebe mitnehmen kann, muß daher die abtransportierte Xe-Menge/Zeit den Blutfluß durch die Austauschgefäße wiedergeben (63).

Bei einem Gewebe im steady state (statistischem Äquilibrium (88)) steigt die Konzentration des injizierten Xenon bis zu einem Gleichgewichtswert im Verteilungsvolumen an. Bei Sättigung ist das Verhältnis der Tracerkonzentration zwischen Gewebe und Blut der Verteilungskoeffizient (Ostwald'sche Löslichkeitskoeffizient; er berücksichtigt im Gegensatz zum Bunsenkoeffizienten nicht Standardtemperatur und Druck)

$$\lambda = \frac{\text{Konzentration im Gewebe}}{\text{Konzentration im Blut}} = \frac{\text{ml}}{\text{g}}$$

(das Xe des Blutes im Gewebe wird zur Xenon-Gewebekonzentration gezählt, d.h. ist abhängig vom Blutgehalt des Gewebes (90)(1)).

Die Größe des Verteilungskoeffizienten ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

Im homogenen Gewebe ist λ konstant, wenn die Diffusionszeit $t=0$ ist (45) (entsprechend: instantaneous diffusion equilibrium). Ein sofortiges Diffusionsgleichgewicht wird allgemein angenommen (50)(46)(63). Obwohl es vom Diffusionsgrad und -weg, (nach Kety im LV maximal 8μ) der Austauschoberfläche, der Kapillarmembran und dem intrazellulären Flüssigkeitsgehalt abhängig ist.

$$D = \frac{k}{\sqrt{M}} \text{ cm}^2/\text{sec}; \quad M_{\text{Xe}} = 131,3; \quad k = 7 \text{ bei } 21^\circ \text{ C}$$

$$1. \text{ Fick'sches Gesetz: } \frac{dm}{dt} = D \alpha \frac{F}{s} \Delta p$$

$$\text{Diffusionsgesetz: } s^2 = D \cdot t$$

s : Diffusionsweg [cm]

t : Zeit

m : Substanzmenge

α : Löslichkeit

p : Partialdruck

F: Austauschoberfläche

(= Kapillaroberfläche)

D: Diffusionskoeffizient

cm^2/sec

Diffundierfähig ist praktisch nur das physikalisch gelöste Gas.

Anderson (2)(1) konnte die lineare Beziehung zwischen Hämatokrit und λ nachweisen. 45% mehr Xenon sind im Vollblut (als Klathrat) gelöst als man von der Wasser- und Lipidlöslichkeit erwarten könnte (10). Infolge der hohen Affinität zu Eiweiß und Hämoglobin (8) (davon $1/3$ Albumin, $2/3$ anderes Protein und Glycerin (18)).

Nicht nach dem Hb-Gehalt korrigierte Durchblutungswerte ergeben einen Fehler bis zu 10%. Anderson (2) gibt folgende Korrekturformel an:

$$\text{Hct} = \text{Hct } 50 \frac{1,69}{1,05 + 0,013 \text{ Hct}_x} \quad (1,8 \text{ M Xe bindet sich an } 1 \text{ M Hb } (8))$$

Hct_x : beim Hämatokrit von x%

Hct 50: beim Hct von 50%

Es scheint ferner eine positive lineare Beziehung zwischen Löslichkeit, Oberflächenspannung, Viskosität der Lipide zu herrschen (je kleiner die Viskosität, umso kleiner die Löslichkeit)(102).

Die Xenonlöslichkeit in Elektrolyten ist um 8% kleiner als in Wasser, da durch sie die Klathratbildung verhindert wird (70).

Verschiedene Autoren machen auf die Fehler, die durch die Annahme eines konstanten λ entstehen, aufmerksam, z.B. auf eine bis zu 30% Überschätzung durch Änderung des Hb-Gehalts (18).

Bassingthwaighte (6) bemerkt, daß unter dynamischen Bedingungen λ komplexerweise abhängt von:

a) der relativen Größe der verschiedenen Gewebe. Die Aufnahme eines Inertgases in das Gewebe ist abhängig von der Summe der Löslichkeiten in jeder einzelnen Gewebskomponente. Bei sofortigem und dauerndem Gleichgewicht in den verschiedenen Gewebearten ist:

$$\lambda_{\text{Organ}} = \sum w_i \cdot \lambda_i$$

(Voraussetzung: gleiche Zähleffizienz)

w_i : Gewicht der einzelnen Gewebskomponente pro Gewicht des Organs

λ_i : Verteilungskoeffizient der einzelnen Gewebskomponente

Es ist daher notwendig, die Kurve solange aufzunehmen, bis das gesamte Xenon ausgewaschen ist (45); denn λ_{Organ} ist zeitabhängig. Der frühe Teil der Kurve spiegelt nur die Gewebe

wieder, in die das Xenon sehr schnell diffundiert. So sind z.B. Fett- und Muskelgewebe zu diesem frühen Zeitpunkt nicht im Gleichgewicht, da die Diffusionswege im Fett größer sind, was einen Diffusionsgradienten ergibt. Mit einer Beeinträchtigung durch Fett muß besonders an der Herzbasis gerechnet werden; dabei wird der Schwanz der Kurve im Sinne einer Verlängerung des träge absteigenden Schenkels verändert (78).

b) dem Grad des erreichten Gleichgewichts jeder Gewebeart. (Xenon ist in Fett sehr gut löslich)

Fett : Blut 8 - 9,8 (1)(45)

c) den Unterschieden im Hämatokritwert, sowie dem Effekt der Plasmaabschöpfung in den verschiedenen Kapillaren (6) (In der Endokardgegend ist ein größerer Plasma- und Hämoglobingehalt (72).

Aus diesem Grund fordern manche Autoren einen anderen Tracer mit einer geringeren Blutlöslichkeit, was eine schnellere arterielle Aufsättigung und Äquilibrium-Gewebe-Blut ergeben würde (78).

Infolge der zusätzlichen λ -Variationen, die sich aus den verschiedenen Graden von: Entzündung, Lipidablagerung, Fibromen ergeben (93), schlägt Bassinghtwaighe (6) einen empirischen Wert von $\lambda = 0,9$ vor.

Trotz dieser Schwierigkeiten, zumal sie kaum aufzuschlüsseln sind, halten wir an dem von Conn bestimmten von 0,72 fest (24) (Herd, Ross), der ungefähr für alle Gewebe außer Fett gilt (1). Außerdem stimmen die λ -Werte verschiedener Species gut überein (1)(83).

Daher übernehmen wir die im Tierexperiment gemessenen Werte. Ferner bestätigt sich dieser Wert durch die enge Korrelation der Blutflußwerte mit denen, die durch Rotameter erhalten wurden.

Um grobe Fehler auszuschließen, verwenden wir nur Patienten mit mäßigen Schwankungen des Hct um 50% und ohne schwere Lipämien (64, 18), was entsprechend den klinischen Erfordernissen eine ausreichende Genauigkeit verspricht.

Die Diskussion über die Wertigkeit des durch λ eingeführten Fehlers auf den nichtmonoexponentialen Kurvenabfall erscheint noch nicht abgeschlossen.

Statistische Auswertung (13)

Ausgehend von den Grundkriterien für eine statistische Analyse (77):

- a) der zufälligen Zuteilung (Randomisierung) der Messungen für den Patienten
- b) der objektiven Abschätzung der Ergebnisse
- c) der genügend großen Anzahl von Patienten
($n > 25$)

berechneten wir von den Lageparametern: das arithmetische Mittel
und von den Streuungsparametern : die Varianz

Zur vergleichenden Beurteilung zweier Mittelwerte führten wir den t-Test für verbundene Stichproben durch und berechneten anschließend Regressions- und Korrelationskoeffizienten, wodurch wir Auskunft über die Art und den Grad des Zusammenhangs erhielten.

Wir wählten diese Methoden, da der t-Test robust gegen Abweichungen von der Normalverteilung ist. Die verbundene Stichprobe ermöglicht einen genauen Vergleich, weil die Streuung zwischen verschiedenen Patienten ausgeschaltet ist, was aber mit einem Verlust an Freiheitsgraden verbunden ist.

Dabei verwendeten wir folgende Formeln:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \begin{array}{ll} n & : \text{Anzahl der Zahlen } x \\ \bar{x} & : \text{arithmetisches Mittel} \end{array}$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1} = \frac{S_x}{n-1} \quad \begin{array}{ll} s^2 & : \text{Varianz} \\ a & : \text{arithmetisches Mittel} \end{array}$$

Lineare Regressionsgleichung:

$$Y = b_{yx}(x - \bar{x}) + \bar{y} \quad \text{oder} \quad Y = a_{yx} + b_{yx} \cdot x \quad \text{wobei } a_{yx} = \bar{y} - b_{yx} \bar{x}$$

$$b_{yx} = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2} = \frac{S_{xy}}{S_x^2} \quad \begin{array}{ll} b & : \text{Regressionskoeffizient} \\ & (\text{tg } \alpha \text{ zur X-Achse}) \end{array}$$

$$s_x^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}$$

a : Interzept auf der Y-Achse

s : Standardabweichung (Maß für die Streuung), d.h. je kleiner s umso steiler ist der Kurvenverlauf der Verteilung

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \cdot \sum (y - \bar{y})^2}} = \sqrt{b_{yx} \cdot b_{xy}}$$

r : Korrelationskoeffizient, d.h. Grad der stochastischen Abhängigkeit der Variablen x und y voneinander,

z.B., wenn $r = \pm 1$ sind die Variablen mathematisch total voneinander abhängig und die beiden Regressionsgeraden fallen zusammen.

$$t = \frac{\bar{d}}{s} \sqrt{n}$$

s : Standardabweichung der Einzeldifferenzen

n : Zahl der Differenzen

$\bar{d}$: mittlere Differenz der Einzeldifferenz zweier gepaarter Meßwerte.

Der t-Test prüft die Nullhypothese, d.h. ob sich anhand der vorliegenden Stichproben (mit der verwendeten Wahrscheinlichkeit) ein Unterschied statistisch sichern läßt (cave: bei Annahme der Nullhypothese, d.h. x ist mit dem hypothetischen Wert u_0 verträglich, ist es unrichtig zu sagen, daß kein Unterschied zwischen beiden Verfahren besteht bzw. beide Verfahren übereinstimmen). Ist der Prüfquotient kleiner als die Schranke, so akzeptiert man die Nullhypothese.

Die Signifikanzprüfung ermittelt, ob eine merkliche Abhebung vom Zufall besteht.

Teilweise wurde der 99%ige Mutungsbereich (confidence interval) für den Mittelwert berechnet. Bei Normalverteilung wird er durch die Formel:

$$\bar{x} \pm 2,58 \frac{s}{\sqrt{n}}$$

angegeben, d.h. mit 99%iger Sicherheit liegt der Mittelwert in

dem bestimmten Intervall. Gleichfalls wurde das Toleranzintervall (Toleranzverfahren zur minimalen Trefferwahrscheinlichkeit p_0 mit der Sicherheitswahrscheinlichkeit α), welches Auskunft über künftige Messungen erteilt, bestimmt. Bei einer Wahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,99$ und z.B. 75 Messungen ist $\lambda = 2,45$.

Für das Toleranzintervall gilt dann folgende Formel:

$$\bar{x} \pm \lambda \cdot s$$

d.h. mit 99%iger Wahrscheinlichkeit liegen 95% der Werte in diesem Intervall.

E r g e b n i s s e

I. Beobachtungen bei der Aktivitätsregistrierung und der Auswertung der Meßergebnisse

In diesem Kapitel werden einige Erfahrungen und Ergebnisse, die bei der Auswertung des Kurvenmaterials gewonnen wurden, zusammengestellt.

a) Möglichkeiten des Übertragens von Meßpunkten auf semilogarithmisches Papier

Zur besseren Erfassung der Aktivität bei präkordialer Messung wird bei der Abspielung der Kurvenaufzeichnungen vom Band der range, d.h. der Meßbereich voll ausgenützt. Infolgedessen gelangt man zu unterschiedlichen Maßstabsverhältnissen bei den verschiedenen Messungen. Bei einer ganzen Reihe von Aktivitätskurven: HK 58, 282, 140, 162, 51, 32, 27, 18, 163, 166, 88, 31, 5, 46 prüfte ich nun mehrere Faktoren:

1. Zunächst wurden die Impulse ohne Korrektur semilogarithmisch aufgetragen, d.h. ohne von den tatsächlichen Impulshöhen Notiz zu nehmen.
2. Dann übertrug man die entsprechenden Zentimeterwerte der Kurvenhöhen zur entsprechenden Zeit.
3. Zuletzt verwandte man die tatsächlichen Impulswerte und zeichnete sie auf das semilogarithmische Papier.

Es war vollkommen unerheblich, welche dieser Methoden benützt wurden, es ergaben sich immer dieselben Blutflußwerte.

b) Einfluß des Zweikanalzählers auf die Durchblutungswerte bei monokompartimentaler Analyse

Um eine höhere Genauigkeit der Impulsraten zu erhalten und auch den Einfluß der Aktivierung des Blutes durch ¹³³Xenon auszuschalten, benützten wir einen Zweikanalzähler mit automa-

tischem Probenwechsler, mit dem wir in zwei Durchgängen die aus dem Koronarsinus gewonnenen Proben auszählten. Es zeigte sich nun, daß er nicht nur - infolge der unterschiedlichen Spektrometrierung der zwei Zählkanäle - zwei verschiedene Impulsreihen für ein- und dieselbe Meßreihe lieferte, sondern in wenigen Sonderfällen nach semilogarithmischer Analyse auch unterschiedliche Blutflußwerte auftraten, z.B. bei HK 85/71.

1. Zählkanal: 102900 40131 18342 10690 8346 5871 BF: 112 ml
2. Zählkanal: 98903 38078 17434 10157 7924 5595 BF: 95 ml

c) Lage des ersten Meßpunktes zur Geraden bei monokompartimentaler Analyse

Besonders auffällig war die Lage des ersten Punktes der intrakorporal gemessenen Impulsfolge, denn er lag - außer in sehr seltenen Fällen - bei 82 Messungen im Durchschnitt um $2,9 \pm 2,5$ mm links von der Regressionsgeraden. Bei Durchblutungen höher als 90 ml ($n = 31$) rückte der erste Meßpunkt jedoch näher an diese: $2,13 \pm 1,64$ mm heran. Die Einbeziehung des ersten Punktes in die Gerade erbrachte eine zu niedrige Durchblutung.

Bei der Analyse von mit großen Fehlern behafteten Meßwerten, bei denen höchstens ein bis zwei Punkte die Gerade sicher definierten, waren unter Einbeziehung dieser Beobachtung: der 1. Meßpunkt 2 mm links von der Geraden, bessere, d.h. im Vergleich zu den extrakorporalen Werten verwertbare Ergebnisse zu gewinnen.

d) Einfluß von mit Fehlern behafteten Meßpunkten bei monokompartimentaler Analyse

Es ist zu erwarten, daß die Spreizung der Meßpunkte einen großen Einfluß auf den Verlauf der Geraden hat. Gerade bei der extrakorporalen Messung zeigt sich das ganz deutlich; daher verwandte ich als Maßstab der Zeitachse für eine Minute 4 Zentimeter.

Welche Genauigkeit bei der Analyse, besonders bei hohen Durchblutungen, nötig ist und wie klein der Spielraum für maximal

bzw. minimal noch vertretbare Kurvenneigungen ist, zeigt das Beispiel der Kurve von HK 85/71: Wenn der Halbminutenwert 1 mm neben der Geraden liegt, ergibt sich eine Durchblutung von 141 ml, bei einem Abstand von 2 mm dagegen schon von 152 ml/100 g $\cdot$ min. Bei HK 71/71 kam es gar bei einer Differenz von 1 mm zu einem Unterschied von 30 ml.

Aus diesen obengenannten Gründen versuche ich bei der intrakorporalen Messung immer den zweiten Meßpunkt, der sich von allen als der am wenigsten störungsanfällige herausstellte, in die Gerade einzubeziehen (evtl. Erniedrigung der Impulsrate durch Luftblasen in der Spritze).

Bei extrem hohem Background (z.B. HK 54/70) haben die Punkte niedriger Aktivität die Tendenz, den Kurvenschwanz konvex nach unten zu verzerren. Daraus läßt sich ableiten, daß ein 6. Punkt, der links von der Geraden liegt, mit erheblichen Fehlern belastet ist und nicht in die Regressionsgerade einbezogen werden darf.

e) Berücksichtigung der Aktivität des Endplateaus

Versuchsweise subtrahierte ich bei der extrakorporalen Messung (pcc) die Impulse des Endplateaus von den Anfangsaktivitäten (nach Klein et al.:48), z.B. HK 168/70:

Die Subtraktion von 4000 counts/min ergab statt 100 ml - 119 ml

Die Subtraktion von 6000 counts/min ergab statt 135 ml - 190 ml

wobei ein wesentlich längerer monoexponentieller Abfall zu finden war.

f) Clearance-Beginn

Eine gesonderte Zusammenstellung bei 15 Messungen ergab zwischen Injektionsende und Beginn des Abfalls der extrakorporalen Kurve eine mittlere Dauer von 4,5 sec, d.h. der Beginn der Clearance müßte mindestens 14 Sekunden vor Injektionsende erfolgen, um bei Sammlung im Koronarsinus die am Anfang ausgewaschene Aktivität gewinnen zu können.

g) Größe des Fehlers durch das Planimetrieren

Um eine Vorstellung der mittleren Fehlerbreite bei einer

TAB. I

Über 8 Minuten ausplanimetrierte Aktivitätskurven

HK	extra	
	4 Minuten	8 Minuten
43/70	52	43
46/70	49	40
	47,6	58
	45	38
49/70	58,3	49
	50	48,7
	58,4	52,5
	62	55,5

Bestimmung der rezirkulatorischen Aktivitätsmenge:
 Alle 30 sec aus der Aorta abgezogene Aktivitätsproben
 nach rechter Vorhofinjektion (500 uCi ^{133}Xe)

248/70 background: 20 cpm	280/70 25 cpm
728	667
709	422
588	265
398	183
	130
	98

planimetrierten Fläche zu bekommen, habe ich zunächst ein Quadrat mit der Seitenlänge 8 cm mehrfach hintereinander ausplanimetriert. Bei 12 Bestimmungen ergab sich eine Fläche von $63,8 \pm 0,32 \text{ (cm}^2\text{)}$ mit dem 99%igen Vertrauensbereich von $\pm 0,29 \text{ cm}^2$ entsprechend einer Schwankung von $\pm 0,45\%$. Bei 12 Berechnungen eines Quadrats mit der Seitenlänge 2 cm erhält man eine Fläche von $4,07 \pm 0,056$ (Vertrauensbereich: $\pm 0,051$; Schwankungsbreite: $\pm 12,5\%$).

Man kann daher annehmen, daß die planimetrische Messung der wesentlich größeren Aktivitätskurvenfläche kaum zusätzliche erhebliche Veränderungen der Blutflußwerte hervorruft.

h) Abhängigkeit der Durchblutungswerte vom Abszissenendpunkt der planimetrierten Kurve

Bei einer kleinen Zahl von Messungen ($n = 8$) wurden die Kurven über 8 Minuten ausplanimetriert. Dabei fanden sich im Durchschnitt um 7 ml kleinere Blutflußwerte.

i) Rezirkulation

In wenigen Messungen bestimmten wir die Aktivitätsmengen in der Aorta. Sie lagen dort deutlich unter der von uns als Hintergrundsaktivität akzeptierten Grenze von 3000 counts/min. Damit läßt sich die Rezirkulation als relevanter Faktor aller Wahrscheinlichkeit für die zur Berechnung herangezogenen Kurvenabschnitte vernachlässigen.

II. Fehlerquellen bei der präkordialen sowie intrakorporalen Aktivitätsmessung und der monokompartimentalen Analyse

Bei der näheren Analyse möchte ich mich nur auf einige Fehlerquellen beschränken, die bei der Berechnung mittels der Halbwertszeit und extra- und intrakorporaler Aktivitätsmessung auftreten. Dabei wird ausschließlich der monoexponentielle Abfall, bei dem die mathematischen Grundbedingungen er-

füllt sind oder sich wenigstens die verschiedenen Fehlerquellen gegenseitig aufheben, zur Berechnung verwendet.

A Probleme der Hintergrundsaktivität (Background)

1. Größe des Backgrounds bei wiederholten Messungen

a) intrakorporale Messung

Die Größe des Backgrounds läßt sich bei intrakorporaler Messung recht einfach durch Absaugen einer Blutprobe vor der Xenon-Injektion gewinnen. Weil das Ausmaß des Backgroundanstiegs vom Zeitintervall zwischen den Injektionen, der vorher injizierten Aktivitätsmenge und der Höhe der Durchblutung und nicht zuletzt vom Atemzeitvolumen des Probanden abhängig ist, ergaben sich große Schwankungen, die eine Mittelwertberechnung nicht sinnvoll erscheinen lassen. Meistens erfolgte nach wiederholten Injektionen ein Backgroundanstieg um weniger als 500 counts/min. Selten war die Hintergrundsaktivität sogar etwas niedriger als eine Blutflußmessung früher. In ganz wenigen Fällen - mit vorheriger hoher Injektionsmenge und niedriger Durchblutung - stieg der Background erheblich an (z.B. HK 18/70: um 4600 Impulse pro min). Vor dem Beginn der Durchblutungsmessungen fanden wir bei 27 Patienten durchwegs einen sehr niedrigen Background mit einem durchschnittlichen Wert von 126 ± 236 counts/min und einem Streubereich von 20 bis 868 counts/min. Vor der zweiten $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion war bei 23 Probanden eine mittlere Aktivität von 1992 ± 1958 counts/min bei einem Streubereich von 230 bis 7656 counts/min zu beobachten.

b) extrakorporale Messung

Bei der extrakorporalen Registrierung, bei der zusätzlich noch die im Gewebe verbleibende Restaktivität erfaßt wird, läßt sich die Höhe des Backgrounds nicht sicher beurteilen, da die Hintergrundsaktivität

automatisch bei der Kurvenregistrierung abgezogen wird und außerdem die erhebliche statistische Meßfehlerbreite von 3000 counts/min kaum eine gute Beurteilung dieser relativ kleinen Größe zuließe.

2. Einfluß des Backgrounds auf die Blutflußwerte

Die Beurteilung dieses Faktors ist nur bei der intrakorporalen Meßmethode möglich. Zu diesem Zweck haben wir bei einigen ausgewählten Impulsfolgen, einmal die Aktivitäten ohne und einmal nach Subtraktion des jeweiligen Backgrounds semilogarithmisch aufgetragen.

140/70:	86,5 ml	mit oder ohne Subtraktion von 3246 counts/min
62/70:	105 ml	mit oder ohne Subtraktion von 3387 counts/min
162/70:	95 ml	mit oder ohne Subtraktion von 2000 counts/min
31/70:	95 ml	mit oder ohne Subtraktion von 2000 counts/min
18/70:	73 ml	mit oder ohne Subtraktion von 3438 counts/min
71/71:	79 ml	mit oder ohne Subtraktion von 1000 counts/min

Dabei fanden sich keine Unterschiede in den Blutflußwerten. Erst die Subtraktion eines willkürlich hoch gewählten Backgrounds ergab einen höheren Blutflußwert (vgl. Klein:48).

49/70: normal	73 ml:	nach Subtraktion v. 3900 counts/min:	79 ml
31/70: normal	95 ml:	nach Subtraktion v. 4000 counts/min:	105 ml
71/71: normal	79 ml:	nach Subtraktion v. 2-4000 counts/min:	86 ml

3. Abhängigkeit des Backgrounds von der vorher injizierten Aktivitätsmenge

- a) Bei 50 Messungen bestimmte ich das prozentuale Verhältnis der Anfangsaktivität zur nachher zurückbleibenden Hintergrundsaktivität, wobei im Mittel der Background $0,76 \pm 0,59\%$ der vorher applizierten Aktivität betrug. Der Korrelationskoeffizient von $r=0,4343$ zeigt den geringen Zusammenhang auf (Regressionsgerade $Y = 5,98 + 0,0059 \cdot x$; $\bar{x} = 256734 \pm 176287$; $\bar{y} = 2112 \pm 2400$; Streubreiten: 82900 bis 762600 bzw. 152 bis 7656)

- b) Da zu vermuten war, daß bei höheren Durchblutungswerten (> 90 ml) trotz erheblicher vorher injizierter Aktivitäten (Streubreite: 95700 bis 636600 counts/min) der Background klein bleibt, habe ich für 17 Durchblutungen nochmals gesondert das mittlere prozentuale Verhältnis zusammengestellt. Es errechnet sich ein Verhältnis von: $0,65 \pm 0,66\%$. Die Aktivitätsmessungen haben eine Korrelation von: $r = 0,73$ ($\bar{x} = 295882 \pm 191493$; $\bar{y} = 1166 \pm 979$; für die Regressionsgerade: $Y = 2,8 + 0,003 \cdot x$).

B. Dauer des monoexponentiellen Abfalls

Von großem Interesse ist die Dauer des monoexponentiellen Abfalls, d.h. die Zeitspanne, über welcher unsere Durchblutungswerte durch die Meßkurve definiert sind.

a) Allgemein

Bei 82 extrakorporalen Messungen war die Kurve im Mittel nach $1,17 \pm 0,43$ min ($s_{\bar{x}} = 0,47$; Mutungsintervall: $\pm 1,22$ min) nicht mehr monoexponentiell in ihrem Verlauf.

Bei den 82 intrakorporalen Messungen erhielten wir mindestens 3 Minuten lang bei semilogarithmischer Analyse einen linearen Aktivitätsabfall ($6,0 \pm 1,06$ Punkte; Streubereich der Durchblutung: 56 bis 190 ml/min $\cdot$ 100 g; mittlerer Blutfluß: $89,04 \pm 22,68$ ml/min $\cdot$ 100 g; $s_{\bar{x}} = 2,5$). Dann erst, im sehr erniedrigten Aktivitätsbereich, liegen unsere Meßpunkte deutlich rechts von der Geraden.

b) Abbruch bei Durchblutungen über 90 ml/min $\cdot$ 100 g

Um nachzuweisen, daß die Dauer des monoexponentiellen Abfalls von der Durchblutungsgröße abhängig ist, habe ich für Blutflußwerte über 90 ml die Kurvenabbruchswerte gesondert zusammengestellt. Bei 19 extrakorporal registrierten Kurven erfolgte der Abbruch vom monoexponentiellen Verlauf schon nach $0,87 \pm 0,31$ min, also deutlich früher.

Intrakorporal war bei 31 Werten erst mit dem $5,5 \pm 1,1$ Punkt eine Änderung der Geraden-Neigung zu verzeichnen. Das entspricht einem Wert von $2,74 \pm 0,54$ min. Daß bei hohen Durchblutungswerten die Regressionsgerade durch weniger Punkte repräsentiert wird, macht folgende Zusammenstellung nochmals besonders deutlich.

Wenn der Abbruch der Geraden mit dem 5. Punkt erfolgte, war:

der Streubereich 68 bis 119 ml; $\bar{x} = 95,1$ ml; $n = 18$
entsprechend mit dem 4. Punkt:

der Streubereich 79 bis 190 ml; $\bar{x} = 172,5$ ml; $n = 3$;
entsprechend mit dem 3. Punkt:

der Streubereich 73 bis 147 ml; $\bar{x} = 110$ ml; $n = 2$;

Daraus läßt sich trotz statistisch ungenügendem Wertevorrat die Tendenz ableiten, daß mit zunehmender Durchblutung die Kurve früher von der Geraden abweicht, zumal bei sehr niedriger Durchblutung nie die Kurve vor dem 5. Punkt abbrach.

- c) Beziehung zwischen der Dauer des monoexponentiellen Abfalls bei der intra- und extrakorporalen Messung.

Durch Korrelation der Zeitspannen, in denen die intra- bzw. extrakorporal gemessenen Kurven vom monoexponentiellen Verlauf abweichen, versuchte ich zu ermitteln, bis zu welchem Grad ein Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren besteht. Man hätte erwarten können, daß z.B. bei einem früheren Abbruch der intrakorporalen Kurve auch die extrakorporale Kurve eher multiexponentiell wird. Bei 82 Vergleichen mit einem mittleren Kurvenabbruch nach $2,99 \pm 0,53$ min bei intrakorporaler Messung und von $1,17 \pm 0,43$ min für die extrakorporale Messung (d.h. nach 39% der intrakorporalen Zeit) war der Korrelationskoeffizient: $r = 0,34$ (bei einem Mutungsintervall für r : 0,57 0,06) (Gleichung der Regressionsgeraden: $\bar{Y} = 0,35 + 0,27 \cdot x$). Damit ist kein deutlicher Zusammenhang in der Dauer des monoexponentiellen Abfalls bei beiden Registrierungsmethoden zu beobachten.

- d) Dauer des monoexponentiellen Abfalls bei wiederholten Messungen am gleichen Patienten.

Ohne Berücksichtigung der Höhe des Blutflusses erfolgte bei mehreren Messungen am gleichen Patienten der Kurvenabbruch in kaum vorhersehbarer Weise, d.h. bei einem Teil der Probanden kam es bei nacheinanderfolgenden Messungen zu einem schrittweise längeren monoexponentiellen Abfall, bei einem anderen Teil dagegen zu einer graduellen Abnahme. Ein Großteil ließ überhaupt keine Gesetzmäßigkeit in der Dauer des monoexponentiellen Abfalls erkennen. Aus diesem Grund zog ich die Nullwertdoppelbestimmungen heran, da bei ihnen relativ kleine Schwankungen in den Blutflußwerten erfolgten (maximale Differenz intrakorporal: 20 ml; extrakorporal: 19 ml).

1. Intrakorporale Messung:

11 Vergleiche der ersten mit der zweiten Nullwertmessung ergaben eine mittlere Durchblutung von: $85,18 \pm 16,1$ bzw. $87,0 \pm 16,27$ ml/min. $\cdot$ 100 g und den hervorragenden Korrelationskoeffizienten von $r_1=0,9$ (Regressionsgleichung: $Y = 9,38 + 0,91 \cdot x$). Bei einem Vergleich des Abbruchs des ersten mit dem zweiten Nullwert ($n = 11$) war der Korrelationskoeffizient $r_2=0,63$ (Mittelwert des ersten Nullwerts: $3,09 \pm 0,44$ min; zweiter Nullwert: $3,23 \pm 0,47$ min; Regressionsgerade: $Y = 1,16 + 0,67 \cdot x$).

2. Extrakorporale Doppelbestimmungen

Der mittlere Nullwert der ersten Messung war $79,09 \pm 14,1$ ml/min $\cdot$ 100 g. Dieser war durch eine Korrelation von $r=0,76$ mit dem zweiten Nullwert: $75,23 \pm 17,7$ ml/min $\cdot$ 100 g verbunden ($n = 11$). (Regressionsgleichung: $Y = - 0,54 + 0,96 \cdot x$). Der entsprechende Abbruch vom monoexponentiellen Verlauf erfolgt nach $1,26 \pm 0,45$ min bzw. $1,31 \pm 0,43$ min. Der Korrelationskoeffizient war : $r=0,43$.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Beziehung der Dauer des monoexponentiellen Kurvenabfalls zwischen dem ersten und zweiten Nullwert bei intra-

korporaler Messung nicht sehr groß ist, obwohl kaum Schwankungen der Durchblutungswerte auftreten. Für die präkordiale Registrierung läßt sich keine signifikante Korrelation zwischen beiden Nullwerten aufstellen.

- e) Korrelationen der verschiedenen Impulshöhen bei präkordialer Messung (pc)

Von erheblichem Wert erschien mir die Beziehung:

1. der Anfangsaktivitäten zu den Aktivitätshöhen am Beginn der multiexponentiellen Phase

Die mittlere Anfangsaktivität war: 71980 ± 34271 counts/min. Sie ist durch den Korrelationskoeffizienten: $r=0,71$ mit der mittleren Geraden-Abbruchsaktivität: 21470 ± 11091 counts/min verknüpft (Regressionsgleichung: $Y = 4,83 + 0,23 \cdot x$; $n = 81$).

Wie schon oben mehrmals nachgewiesen hat auf dieses Verhältnis der Blutfluß einen erheblichen Einfluß. Bei der Gegenüberstellung der entsprechenden Werte, für eine Durchblutung, die höher als $90 \text{ ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min}$ ist, ergab sich nicht nur ein beträchtlicher Unterschied in den Mittelwerten: $\bar{x} = 91721 \pm 38368$ und $\bar{y} = 5163 \pm 2661$ counts/min, sondern auch der Korrelationskoeffizient: $r=0,65$ wurde etwas kleiner (Regressionsgleichung: $\bar{Y} = 1,0 + 0,045 \cdot x$; $n = 19$).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Impulshöhe am Beginn des multiexponentiellen Kurventeils relativ stark von der Anfangsaktivität abhängt. Bei hohen Durchblutungen ist diese Beziehung jedoch nicht so ausgeprägt. Bemerkenswert ist ferner, daß die Aktivität am Geradenabbruch nur noch 5,62% der Anfangsaktivität beträgt.

2. der maximalen Aktivität zu den Aktivitäten am Kurvenende, d.h. nach 4 Minuten

82 Meßwerte ließen eine mittlere maximale Aktivität von 71980 ± 34271 counts/min und eine mittlere Aktivität nach 4 Minuten von 6694 ± 3394 counts/min

errechnen. Bei einem Korrelationskoeffizienten von: $r=0,49$, war die Regressionsgleichung: $Y = 3,22 + 0,05 \cdot x$. Das berechtigt zu dem Schluß, daß nur eine geringe Bindung zwischen den beiden Aktivitätshöhen besteht. Der direkte Vergleich der Korrelationskoeffizienten von 1.) und 2.) ergab mit 95%iger Wahrscheinlichkeit, daß sich beide signifikant unterscheiden, also die Beziehung der maximalen Aktivität zur Aktivität am Kurvenende deutlich geringer ist als zur Aktivität am Abbruch der Geraden. Es besteht auch kein Zusammenhang zwischen der Aktivitätshöhe am Beginn der multiexponentiellen Phase und der Aktivitätshöhe am Kurvenende. Dies wird deutlich im äußerst niedrigen Korrelationskoeffizienten von: $r=0,17$ ($n = 82$) für den prozentualen Vergleich sichtbar. Im Mittel begann der multiexponentielle Kurvenbereich bei $31,43 \pm 12,1\%$ der Ausgangsaktivität. Das Endplateau, d.h. der Kurventeil, in dem die Kurve/min kaum merklich abfällt (maximal ± 3000 counts/min) hatte noch eine Impulshöhe von $11,5 \pm 12,1\%$ der Maximalaktivität (Regressionsgleichung: $Y = 6,21 + 0,17 \cdot x$). Dieses Endplateau wurde im Durchschnitt nach $2,83 \pm 0,48$ min erreicht ($n = 82$; 99% - tiges Mutungsintervall $\pm 0,137$ min).

III. Vergleich der N_2O -Methode mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Technik

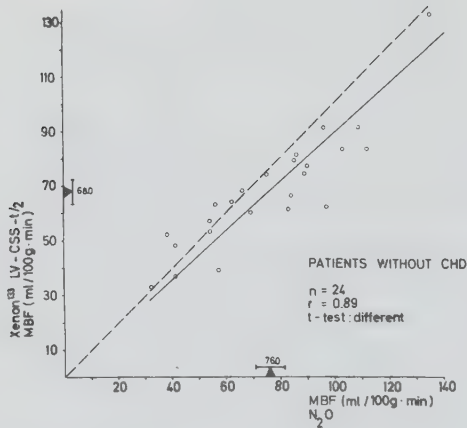


Abb. 3: Vergleich der N_2O -Methode mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Technik bei 24 Patienten ohne koronare Herzerkrankung. Bei hervorragender Korrelation unterscheiden sich die Mittelwerte signifikant.

a) LV; Csx: Injektion in den linken Ventrikel und Sammlung im Koronarsinus

b) t/2: Analyse der Kurven mittels der Halbwertszeit

Bei dem Vergleich der Ergebnisse, die sich nach Anwendung der Stickoxydulmethode und der $^{133}\text{Xenon}$ -Technik mit Injektion des Indikators in den linken Ventrikel (LV) und Sammlung im Koronarsinus (Cxx) gewinnen lassen (Abb. 3 und Tab. 1), zeigt sich ein qualitativ gleiches Verhalten. Beide Verfahren wurden an 24 Patienten ohne koronare Herzerkrankung unmittelbar hintereinander durchgeführt. Die Korrelation ist hoch signifikant ($r = 0,89$). Besonders in etwas höheren Bereichen liegen die mit Hilfe von $^{133}\text{Xenon}$ ermittelten Werte niedriger als die der N_2O -Methode. Die Meßpunkte weichen geringgradig von der Winkelhalbierenden ab.

Das drückt sich auch in den signifikant unterschiedlichen Mittelwerten aus. Für die Stickoxydultmethode ergibt sich ein solcher von $75,5 \pm 26,3$ ml/100 g · min und für die $^{133}\text{Xenon}$ -Technik von $67,8 \pm 21,2$ ml/100 g · min. Die Einzelwerte bewegen sich im Streubereich von 32 und 135 ml/100 g · min bzw. 33 und 132 ml/100 g · min.

TABELLE 1

Vergleich der N_2O -Methode mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Technik (Css; t/2; LV)

HK	Diagnose	LV	N_2O
194/66	MJ III-IV	83	112
5/67	AVBl. III	68	66
7/67	MJ III-IV TS I-II TJ I; PH	57	54
18/67	Perikarditis constrictiva	74	75
30/67	AJS	62	97
47/67	AJ III-IV MJ II-III	81	86
51/67	ASD	66	84
68/67	AJ III	132	135
71/67	ASD	79	85
83/67	o.B.	91	108
153/67	o.B.	91	96
66/68	MS III	74	89
67/68	Perikarditis constrictiva	64	62
79/68	KMP	60	68
82/68	KMP	53	54
104/68	KMP	48	41
108/68	KMP	52	38
118/68	AJ	83	103
121/68	o.B.	63	56
127/68	AS III AJ II	77	90
129/68	MS III MJ I	37	41
189/68	MS III MJ II AJ II	38	57
231/69	KMP	33	32
248/69	KMP	61	83

IV. Vergleich verschiedener Injektionsorte bei intrakorporaler Messung (Css)

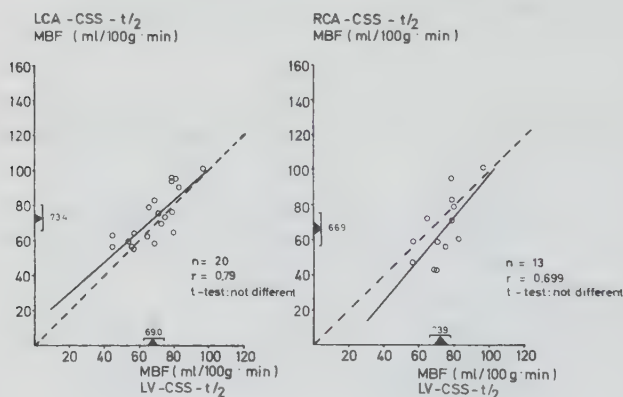


Abb. 4: Vergleich der intrakorporalen Meßwerte nach selektiver Injektion in die linke und rechte Koronararterie und den linken Ventrikel bei 20 bzw. 13 Patienten.

Links: Vergleich linker Ventrikel (LV) und linke Koronararterie (LCA)

Rechts: Vergleich linker Ventrikel und rechte Koronararterie (RCA)

Css: Sammlung im Koronarsinus

t/2: Monokompartimentale Analyse

Bei der Gegenüberstellung unserer Meßergebnisse nach $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion in den linken Ventrikel (LV) und anschließend der Injektion in die linke und rechte Koronararterie erfolgte die Aktivitätsmessung einheitlich im Koronarsinusblut (Css).

a) LV - LCA

Die Myokarddurchblutungswerte nach Injektion in den linken Ventrikel und die linke Koronararterie (LCA) korrelieren sehr gut miteinander ($r = 0,79$). (Abb. 4 und Tab. 2) Die berechnete Regressionsgerade liegt der Winkelhalbierenden sehr nahe. Die Mittelwerte von $73,4 \pm 15,1 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$ nach LKA-In-

jektion und $69,0 \pm 13,5$ ml/100 g · min nach LV-Injektion unterscheiden sich nicht signifikant. Die 20 Einzelwerte liegen im Streubereich von 55 - 101 ml/100 g · min bzw. von 45 - 97 ml/100 g · min.

b) LV - RCA

Auch bei Injektion von $^{133}\text{Xenon}$ in die rechte Koronararterie lassen sich Myokarddurchblutungswerte messen, die nicht signifikant von denen nach Linksventrikelinjektion abweichen. Bei vorhandener Korrelation ($r = 0,7$) liegt der Mittelwert von $66,9 \pm 18,7$ ml/100 g · min bei Injektion in die rechte Koronararterie jedoch etwas niedriger als der Vergleichswert von $73,9 \pm 11,0$ ml/100 g · min. Die 13 Einzelwerte schwanken im Bereich von 43 - 101 ml/100 g · min bzw. 57 - 97 ml/100 g · min.

TABELLE 2

Vergleich der Meßergebnisse nach $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion in den linken Ventrikel und selektiver Injektion in die Koronarien

HK	Diagnose	LV	LCA	RCA
89/70	KHE	75	73	56
94/70	KHE	79	94	71
103/70	KHE	81	95	-
109/70	KHE	80	64	79
154/70	KHE	56	56	-
155/70	-	71	75	59
2/71	KHE	57	64	59
28/71	-	83	90	61
33/71	-	54	59	-
41/71	KHE	69	83	43
44/71	KHE	79	95	95
112/71	KHE	69	58	43
139/71	KHE	65	62	72
243/71	-	45	56	-
261/71	KHE	79	76	83
268/71	KHE	66	79	-
270/71	-	57	55	47
272/71	KMP	73	69	-
104/70	-	97	101	101
60/70	-	45	63	-

V. Vergleich der intrakorporalen (Css) mit der extrakorporalen (pc) Aktivitätsbestimmung

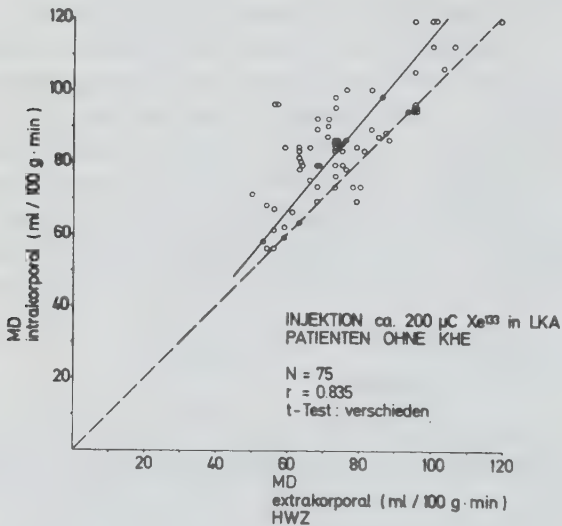


Abb. 5: Vergleich der intrakorporalen Meßwerte mit den extrakorporalen, kompartimentalen Durchblutungswerten. Nach Injektion in die linke Koronararterie liegen bei hochsignifikanter Korrelation ($p < 0,001$) die Werte für das intrakorporale Verfahren geringgradig höher, was sich im t-Test für verbundene Stichproben sichern läßt.

Css: Intrakorporale Messung

pc_{t/2}: Extrakorporale kompartimentale Analyse

a) Injektion in die linke Koronararterie (LCA)

Die Beziehung zwischen den beiden Aktivitätsbestimmungsarten der Sammlung im Koronarsinus und die präkordiale Zählung bei 75 Messungen an Patienten ohne koronare Herz-erkrankung zeigt die obige Abbildung. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0,83$) (Abb. 5 und Tab. 3). Trotzdem unterscheidet sich der Mittelwert von $85,9 \pm 17,0$ ml/100 g · min für die intrakorporale Analyse mittels der

Halbwertszeit signifikant von dem bei extrakorporaler Messung ($75,7 \pm 16,8$ ml/100 · min). Die Einzelwerte bewegen sich zwischen 42 und 158 ml/100 g · min bei Sammlung im Koronarsinus und zwischen 50 und 146 ml/100 g · min bei präkordialer Messung.

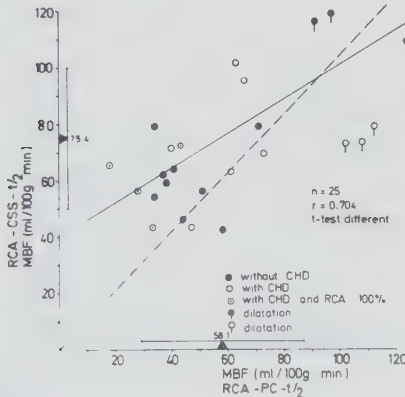


Abb. 6: Vergleich der zwei Aktivitätsbestimmungsmethoden: der Sammlung im Koronarsinus und der präkordialen Messung nach Injektion in die rechte Koronararterie

Schwarze Punkte: Patienten ohne koronare Herzerkrankung (CHD)

Kreis: Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Kreis mit Punkt: Patienten mit 100%igem Verschuß der rechten Koronararterie

b) Injektion in die rechte Koronararterie (RCA)

Auch nach Injektion in die rechte Koronararterie liessen die Mittelwerte von $75,4 \pm 25,0$ ml/100 g · min für die Sammlung im Koronarsinus und von $58,1 \pm 29,0$ ml/100 g · min für die präkordiale Zählung eine Übereinstimmung vermissen. Die Einzelwerte von 25 Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung korrelieren gut miteinander ($r=0,704$).

TABELLE 3
Meßergebnisse - LCA

HK	KA	Name	Alter	Diagnose	Css	pc	H/A
282/69	91	M.H.	28	MJ II	72,5	79	58
					77,5	63	53
					75	65,5	57
					73	68	55
295/69	95	H.W.	37	HWJ	54	47,5	51
303/69	98	S.H.	36	VWJ	70,5	50	38,5
72/70	101	G.H.	29	MS II-III MJ I-II	61	56	48
5/70	103	G.A.	47	VSD 30%	105	85	70,5
					119	101	77,5
					100	83	67
10/70	104	B.M.	21	ASD 61%	100	76	46
					81	63	45
					80	65,5	50
14/70	106	M.K.	40	VSD 65%	88	79	55
					83	71	49
					85	73	54
18/70	108	K.W.	24	Kein HF	69	61	48
					67	56	38
22/70	110	M.K.	53	Kein HF	85	73	56
					95	73	55
					119	106	75
27/70	112	K.E.	34	AJ III AS I	79	63,5	49
					86	73	60
					88,5	68	56,5
					84	65,5	56
31/70	-	B.H.	55	hyper- zirk. Kreislf.	92	68	53
					95	95	70
32/70	113	B.R.	27	AS IV	94	93	62
					84	73	55
					85	75	48
					86,5	70,5	49

35/70	114	E.W.	54	AS III	119	95	72
					119	100	80,5
					112	106	81
					95	95	70
46/70	116 a	J.E.	34	MS III	63	63	49
				MJ III	69	68	55
				AJ I	56	56	48
					58	53	45
49/70	117	B.K.	24	KMP	75,5	73	58
					79	68	50
					79	68	56
					79	73	62
51/70	118	H.J.	35	KMP	86	68	47
					82,5	63	48
					84	59	51
54/70	121	A.M.	14	MJ II-III	86	76	64
				TJ I-II	79	74,5	65
					83	74,5	60
58/70	124	W.M.	32	AS III	97,5	86	70
					94	95	70
					87,5	85,5	69
					83,5	79	53
60/70	-	B.J.	24	Fallot tetra	63	59	47
					63	51	50
					95	90,5	47
62/70	-	J.A.	36	PS	86,5	84,5	69
					83	81	58
					94	95	78
82/70	-	G.E.		AS III	68	54	46
				MJ I			
				TS III			
140/70	152	G.H.	27	Kein HF	89,5	70,5	60
					83,5	63	48
155/70	158	W.L.	25		74	54	40
160/70	159	W.R.	47	KMP	97,5	73	59
					96	57	47
					96	56	43
162/70	161	M.H.	32	KMP	65,5	61	55
					92	78	57
					73	58	52

163/70	162	P.W.	46	Phäochromocytom	89 158 112	83 146 100	66 93 80
166/70	164	W.B.	36	KMP	61,5 78 73	59 76 73	51 61 52
168/70	-	S.J.	50	VSD 53%	96 106	95 103	71 73
182/70	-	K.M.	55	kein HF		127 115 109	92 85 110
202/70	-	K.A.	30	MJ II MS I-II		45 42 146 100	47 38 87 64

Meßergebnisse-RCA

HK	Diagnose	pct/2	H/A
140/70	Kein HF	58	50
255/70	ASD keine KHE	34	34
2/71	keine KHE	38 158	40 119
21/71	keine KHE	71 97	55 62
28/71	keine KHE	37	36
71/71	keine KHE	34 91	36 60
299/69	keine KHE	41	28
65/71	keine KHE	41	39
270/71	keine KHE	45	53
186/70	KHE	73	40
41/71	KHE	47 73	41 48
44/71	KHE	66	48
85/71	KHE	61 79	55 58
94/70	KHE	40	29

104/70	KHE	63	40
		73	39
89/70	RCA 100%	28	25
155/70	RCA 100%	18	27
112/71	RCA 100%	33	41
139/71	RCA 100%	43	34
257/69	RCA 100%	19	24
		23	26
259/69	AS IV	58	47
		66	44
261/69	o.B.	70	48
		76	43
303/69	VWJ	42	37
72/70	KHE	112	77
		127	77
74/71	keine KHE	110	62
88/71	KHE	42	45
154/71	KHE	56	77
243/71	keine KHE	56	49
266/71	keine KHE	66	62

VI. Vergleich verschiedener Auswerteverfahren bei präkordialer Messung

a) Injektion in die LCA (Abb. 7 und Tab. 5)

Betrachtet man die beiden nur bei präkordialer Registrierung möglichen Auswerteverfahren, so finden sich bei Anwendung der Höhen-Flächen-Formel deutlich niedrigere Myokarddurchblutungswerte als bei der Analyse nach der Halbwertszeit. Die Mittelwerte differieren beträchtlich. Bei der Auswertung nach der Halbwertszeit ergibt sich ein solcher von $140,6 \pm 87,2$ ml/100 g · min und bei der Auswertung der Höhen-Flächen-Formel von $84,4 \pm 29,5$ ml/100 g · min. Diese sind signifikant voneinander verschieden. Eine Korrelation der 20 Meßwerte bleibt jedoch erhalten ($r=0,79$).

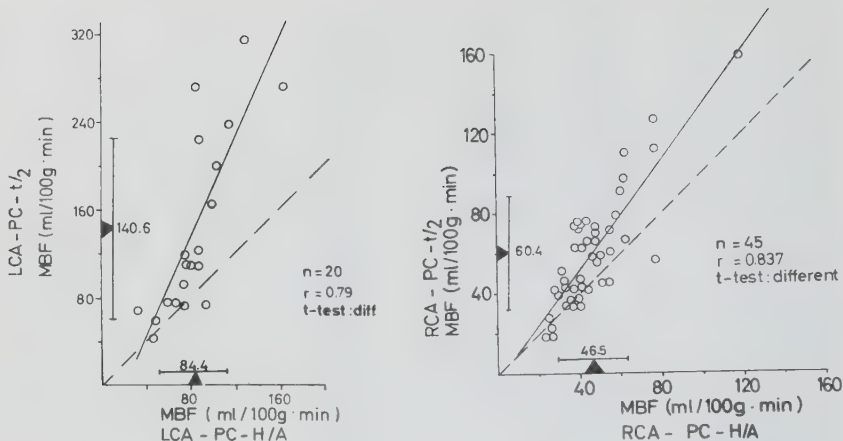


Abb. 7: Vergleich der zwei verschiedenen Auswertemethoden: der monokompartimentalen (t/2) und der nichtkompartimentalen Analyse (H/A). Die Auswertung mittels der Halbwertszeit gibt signifikant höhere Werte unabhängig vom Injektionsort: der linken und rechten Koronararterie.

b) Injektion in die RCA (Abb. 7 und Tab. 4)

Ähnliche Befunde lassen sich beim Vergleich der verschiedenen Auswerteverfahren nach Injektion von $^{133}\text{Xenon}$ in die rechte Koronararterie erheben. Es ist ein sicherer qualitativer Zusammenhang der 39 Meßwerte nachweisbar. Bei Anwendung der Höhen-Flächenformel ergeben sich beträchtlich niedrigere Myokarddurchblutungswerte ($47,6 \pm 18,2 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$) als bei der Analyse nach der Halbwertszeit ($60,6 \pm 30,1 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$). Es läßt sich daher trotz einer Korrelation von $r=0,87$ ein statistischer Zusammenhang nicht sichern.

TABELLE 5

Meßergebnisse - LCA

HK	pc _t /2	pc _H /A
146/71	76	59
	165	99
	109	77
148/71	76	66
	316	127
	200	104
167/71	72	75
	272	164
	109	88
157/71	91	74
	238	116
171/71	58	49
	119	75
	122	87
172/71	224	88
165/71	72	94
	272	85
	109	80
186/71	68	33
243/71	43	47

VII. Nullwertdoppelbestimmungen (Abb. 8 - 10 und Tab. 6)

Alle Registrier- und Analysenmethoden zeigten eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit (mittlere Differenz: 2,4 ml/100 g · min). Im t-Test für verbundene Stichproben läßt sich mit 99%iger Wahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied feststellen. Dabei ergaben die am meisten von uns verwandten technischen Varianten, nämlich die Aktivitätssammlung im Koronarsinus und die präkordiale Registrierung bei Auswertung nach der Halbwertszeit die besten Ergebnisse. Bei der intrakorporalen Messung (Css) korrelieren die beiden Meßwerte mit einer

mittleren Differenz von $1,3 \pm 6,1$ ml/100 g · min hervorragend miteinander ($r=0,93$). Kaum weniger gut sind die Ergebnisse bei präkordialer Registrierung (pc) ($r= 0,79$; mittlere Differenz: $3,5 \pm 8,1$ ml/100 g · min). Die Analyse mittels der Höhen-Flächen-Formel war ebenfalls gut reproduzierbar. Bei 22 Doppelbestimmungen betrug die mittlere Differenz nur $2,4 \pm 7,3$ ml/100 g · min ($r=0,59$).

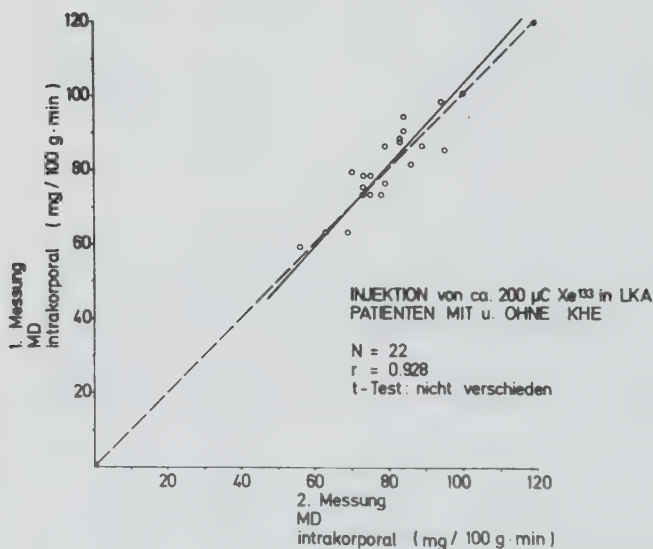


Abb. 8: Vergleich der Nullwerte der intrakorporalen Messung (Css) bei 22 Patienten. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation bei nicht verschiedenem t-Test.

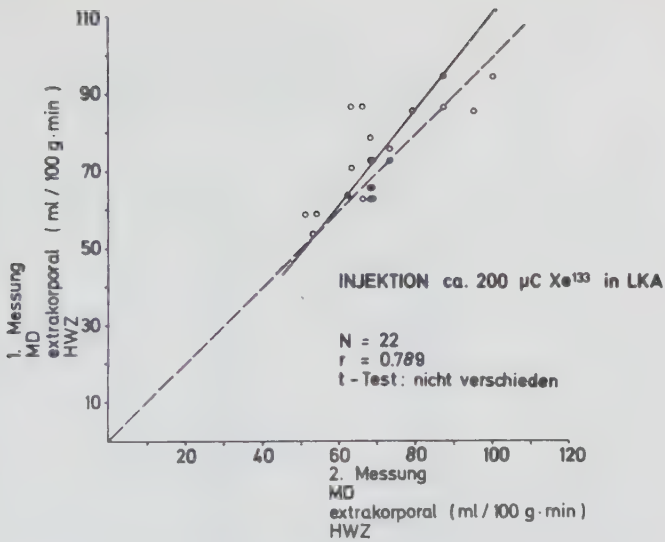


Abb. 9: Vergleich der Nullwerte der extrakorporalen kompartimentalen Analyse ($pc_t/2$) bei 22 Patienten. Bei guter Korrelation ist der t-Test nicht verschieden.

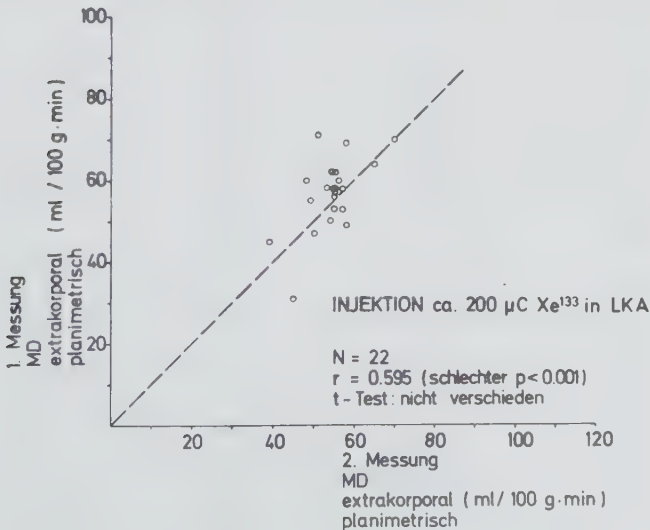


Abb.10: Vergleich der Nullwerte der extrakorporalen nicht-kompartimentalen Analyse (pc_H/A) bei 22 Patienten. Bei einer guten Korrelation ist der t-Test nicht verschieden.

TABELLE 6
Nullwertdoppelbestimmungen

HK	Css	pc _t /2	pc _H /A
282/69	72,5	86,5	
	77,5	63	
	75	65,5	
	73	68	
292/69	100	63,5	
	100	61,5	
14/70	88	86,5	
	83	86,5	
22/70	85	73	
	95	73	
23/70	81	73	
	86	68	
27/70	86	73	
	88,5	68	
32/70	94	76	
	84	73	
35/70	119	95	71
	119	100	81
46/70	63	63	49
	69	68	56
49/70	75,5	79	58
	79	68	55
54/70	86	86	64
	79	79	65
58/70	97,5	86	70
	94	95	70
59/70	68	68	52
	56	50	43
62/70	86,5	95	69
	83	86,5	58
140/70	89,5	70,5	60
	83,5	63	48

154/70	58,5	59	45
	56	54	39
202/70		45	47
		42	38
184/70		70,5	52
		68	51
172/70		45	
		35	

ERKLÄRUNG

H/A: extrakorporale Messung berechnet nach der Flächenformel von Zierler:

$$MBF = \frac{100 \cdot 0,72 \cdot 3,8 \cdot \text{Höhe}}{1,05 \cdot \text{Fläche}} = \frac{260 \cdot \text{Höhe}}{\text{Fläche}}$$

(3,8: Umrechnungsfaktor von inch auf Zentimeter)

Csst/2: intrakorporale Messung berechnet nach der Halbwertszeit

pct/h: extrakorporale Messung berechnet nach der Halbwertszeit

$\bar{x}$: mittlerer x-Wert

$\bar{y}$: mittlerer y-Wert

$\bar{d}$: mittlere Differenz

r: Korrelationskoeffizient

LV: Injektion in den linken Ventrikel

RCA: Injektion in die rechte Koronararterie

LCA: Injektion in die linke Koronararterie

VERGLEICHE UND KORRELATIONEN

LCA-Nullwerte		n	$\bar{x} \pm s$	$\bar{y} \pm s$	$\bar{d} \pm s^2$	t-Test (0,005:p)	r	Regressions-Gleichung
C _{SS}		22	82,0 $\pm$ 13,6	80,9 $\pm$ 13,4	1,3 $\pm$ 6,1	nicht versch. (t=0,98)	0,93	Y= 5,8+0,92x
	pc _t /2	22	73,9 $\pm$ 12,3	70,4 $\pm$ 12,6	3,5 $\pm$ 8,1	nicht versch. (t=2,03)	0,79	Y= 10,6+0,81x
	pc _H /A	22	56,6 $\pm$ 9,0	54,3 $\pm$ 6,3	2,4 $\pm$ 7,3	nicht versch. (t=1,5)	0,59	Y= 30,7+0,42x
x	y							
	N ₂ O	24	75,5 $\pm$ 26,3	67,8 $\pm$ 21,2	-7,7 $\pm$ 12,1	versch. (t=-3,1)	0,89	Y= 0,38+1,3x
	LV	20	69 $\pm$ 13,5	73,4 $\pm$ 15,1	-4,6 $\pm$ 9,4	nicht versch. (t=-2,1)	0,79	Y= 12,25+0,89x
	LV	13	73,9 $\pm$ 11	66,9 $\pm$ 18,7	7 $\pm$ 13,6	nicht versch. (t= 1,86)	0,7	Y=-21,56+1,2x
	pc _t /2LCA-C _{SS} t/2LCA	75	75,7 $\pm$ 16,8	85,9 $\pm$ 17	10,2 $\pm$ 9,8	versch. (t= 9,02)	0,83	
	pc _t /2RCA-C _{SS} t/sRCA	25	58,1 $\pm$ 29	75,4 $\pm$ 25		versch.	0,704	
H/ALCA	- pc _t /2LCA	20	84,4 $\pm$ 29,5	140,6 $\pm$ 87,2		versch.	0,79	Y=-48,3+2,34x
	H/ARCA - pc _t /2RCA	39	47,6 $\pm$ 18,1	60,6 $\pm$ 30,1	-13,1 $\pm$ 17,0	versch. (t=-4,8)	0,87	Y=- 7,49+1,4x

D i s k u s s i o n

Aus den Ergebnissen geht somit hervor, daß - unabhängig davon, ob in den linken Ventrikel, die linke Koronararterie oder die rechte Koronararterie $^{133}\text{Xenon}$ injiziert wird - die durch Analyse des Koronarsinusblutes gewonnenen Myokarddurchblutungswerte gut übereinstimmen und mit geringer Einschränkung auch einen Vergleich mit den durch die N_2O -Methode ermittelten Myokarddurchblutungswerten zulassen.

Bei der präkordialen Aktivitätsmessung ergeben sich niedrigere Myokarddurchblutungswerte als bei der Aktivitätsbestimmung im Koronarsinusblut. Es ist anzunehmen, daß bei der präkordialen Messung Gebiete mit niedriger Durchblutung stärkere Berücksichtigung finden, da ein Gebiet niederen Blutflusses einen größeren Anteil am gesamten Gewebsvolumen hat als sein venöser Abstrom am gesamten Koronarsinusausfluß. Die Bestimmung des Aktivitätsabfalles im Koronarsinusblut berücksichtigt dagegen in erster Linie die schnellen Kompartimente. Somit ergänzen sich die beiden Registrierverfahren sinnvoll. Durch die präkordiale Aktivitätsmessung besteht nach selektiver Injektion des Indikators in das Koronargefäßsystem die Möglichkeit, das Versorgungsgebiet von linker und rechter Koronararterie getrennt zu erfassen. Die Anwendung der Höhen-Flächen-Formel bringt eher Nachteile im Vergleich zur Analyse nach der Halbwertszeit.

a) LV - N_2O

Bei Sammlung im Koronarsinus verhalten sich die durch die N_2O -Methode ermittelten Durchblutungswerte qualitativ gleich wie die Meßwerte nach $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion in den linken Ventrikel. In Bereichen höheren Blutflusses liegen die mit Hilfe von $^{133}\text{Xenon}$ gewonnenen Werte niedriger als die der N_2O -Methode. Welche Ursachen diesem Verhalten zugrunde liegen, ist nicht ohne weiteres ersichtlich. In unserer Untersuchungsanordnung wurde grundsätzlich zuerst die Stickoxydulmethode und danach die $^{133}\text{Xenon}$ -Technik verwandt. Es kann sein, daß die Patienten zu dem späteren Zeitpunkt weniger angespannt waren, da sie sich inzwischen

an den Untersuchungsvorgang gewöhnt hatten. Es ist aber auch denkbar, daß die verwandten Verteilungskoeffizienten für Xenon 0,72 und für Stickoxydul 1,0 den tatsächlichen Verhältnissen nicht vollständig gerecht werden.

Leider liegen nur für $^{85}\text{Krypton}$ ($\lambda = 1$), einem dem $^{133}\text{Xenon}$ ungefähr ähnlichen Inertgas, Vergleichswerte mit der Stickoxydulmethode vor. Cohen (15) findet eine mittlere Durchblutung von 106 ml/100 g · min bei Verwendung der N_2O -Methode. Dieser Wert unterscheidet sich nicht signifikant von dem mittels der $^{85}\text{Krypton}$ -Technik gemessenen Wert (112 ml/100 g · min; n = 11; LV-Injektion; C_{ss}). Die $^{85}\text{Krypton}$ -Werte haben eine Streubreite von 30 bis 199 ml/100 g · min. Der Korrelationskoeffizient ist: $r=0,86 \pm 0,22$. Damit ergibt sich fast eine ähnlich gute Korrelation wie bei unseren Ergebnissen. Auch Ross (83) findet bei einem Vergleich beider Methoden keine grundsätzlich anderen Blutflußwerte.

b) LV - LCA bzw. RCA

Nach $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion in den linken Ventrikel und anschließend in die linke Koronararterie gelangt man zu etwa gleichen Durchblutungswerten. Der Anteil der vom rechten Ventrikel stammenden Blutaktivität scheint somit nach LV-Injektion und Sammlung im Koronarsinus nicht ins Gewicht zu fallen. Auch nach Injektion in die rechte Koronararterie findet man Myokarddurchblutungswerte, die nicht signifikant von denen nach LV-Injektion abweichen. Wahrscheinlich werden nach Injektion in die RCA und Sammlung im Koronarsinus hauptsächlich die von der RCA versorgten linksventrikulären Myokardbezirke erfaßt. Der Einfluß der niedrigeren rechtsventrikulären Durchblutung macht sich jedoch stärker als bei der LV-Injektion bemerkbar.

c) pc - C_{ss}

Die präkordial gemessenen und mittels der monokompartimentalen Methode analysierten Durchblutungswerte unterscheiden sich trotz hervorragender Korrelation signifikant von den intrakorporal registrierten Blutflußwerten (C_{ss}).

Die verschiedenen Methoden sind mit fast gleicher Schwankungsbreite reproduzierbar und die Standardabweichungen der

intra- bzw. extrakorporalen kompartmentalen Analyse sind fast identisch. Ferner ist der Grad des Zusammenhangs der Blutflußwerte und der Kurvenabbruchwerte bei der Bestimmung des ersten und zweiten Nullwerts gleich, obwohl sich die Blutflußwerte beider Methoden signifikant unterscheiden. Daher kann man folgern, daß jede Methode grundsätzliche Unterschiede in der Erfassung und Verwertung der Meßdaten mit sich bringt.

Die meist etwas niedriger liegenden Werte, die die präkordiale Zählung ergibt, können als Hinweis auf das Bestehen von geringer durchbluteten, sogenannten langsamen Kompartimenten, gedeutet werden (33,48: $r=0,89$; Differenz zwischen 1 bis 16 ml/100 g·min). Diese werden durch die präkordiale Registrierung stärker berücksichtigt, da dieses Verfahren die im Myokard verbleibende Tracer-Konzentration erfaßt. Es ist praktisch nicht möglich, die Registrierung nur auf das uns interessierende Gebiet zu beschränken (kollimieren), sondern es wird immer Aktivität von Geweben miterfaßt, die nicht zum normalen Myokard gehören.

Mit der zunehmenden Abnahme der ¹³³Xenon-Aktivität im normalen Myokard kommt es, daß die Tracer-Konzentration in Geweben mit vergleichsweise langsamer Ausschwemmung zunehmend größeren prozentualen Anteil an der Gesamtkonzentration bekommt und also die Auswaschkurve ganz erheblich verändert. Die kaum merkbare Veränderung des intrakorporal gemessenen Backgrounds bei Durchblutungen über 90 ml/100 g·min läßt erkennen, daß die störende Aktivität vornehmlich aus diesen Gebieten entspringt. Welche Fehlerquelle solches Gewebe darstellen kann, macht vielleicht ein Beispiel deutlicher. Wenn das Herz einen Fettgehalt von 3% hat, so finden sich dort gemäß des Verteilungskoeffizienten für Xenon bei Sättigung ungefähr 30% der injizierten ¹³³Xenon-Aktivität.

Aber nicht nur verschiedene Gewebearten am und im Herzen werden erfaßt, sondern auch mehr oder weniger großer Teil von Geweben vor (z.B. Brustwand) und um (Lunge) das Herz. (= extramyokardiale Aktivität). Gerade das Lungengewebe bildet ein großes Reservoir von nicht abgeatmetem Xenon, wie sich durch Messung über der rechten Lunge zeigen läßt.

Extrakorporal werden wesentlich niedrigere Aktivitäten infolge Absorption und Strahlungsstreuung registriert, folglich kommt man früher in Aktivitätsbereiche, die auch bei intrakorporaler Messung infolge Rezirkulation und des größeren Einflusses von Meßungenauigkeiten multiexponentiell werden.

Bei der Gegenüberstellung der intra- und präkordialen Kurvenabbrüche zeigte sich ein sehr geringer Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient ($r=0,34$) unterscheidet sich kaum von der Prüfgröße für $r=0$ ($0,217$). Meiner Ansicht nach zeigt das, daß bei der extrakorporalen Registrierung wesentlich mehr Faktoren - allerdings in wechselndem, bis jetzt kaum analysierbarem Ausmaß - auf den Kurvenverlauf einwirken. Aus diesem Grund ist wohl bei kompartmentaler Analyse die Myokarddurchblutung im Durchschnitt um 12,3% niedriger als bei intrakorporaler Messung. Die Einbeziehung all dieser kontaminativen Faktoren macht die Methode auch etwas störungsanfälliger, wie die Schwankung der Nullwerte zeigt, wobei der zweite Nullwert zwar nicht signifikant, aber doch merklich niedriger liegt, was wohl durch die Zunahme des gepoolten ¹³³Xenon nach mehrmaliger Injektion zu erklären ist. Es läßt sich kein fester Faktor angeben, der eine Umrechnung von Blutflußwerten der einen in solche der anderen Methode erlaubt, da die Differenzen der sich im t-Test signifikant unterscheidenden Blutflußwerte einen zu großen Schwankungsbereich haben. Auffällig ist der Befund bei Durchblutungswerten über 90 ml /100g·min. Bei diesen Kurven erfolgt der Abbruch der semilogarithmischen Geraden erst bei 5,62% der Anfangsaktivität. Dieser im Vergleich zum Gesamtkollektiv deutlich niedrigere Aktivitätsbereich kann wohl nur dadurch erklärt werden, daß die Gewebe mit langsamer Durchblutung kaum ¹³³Xenon aufnehmen können und daher die Hintergrundsaktivität sehr niedrig bleibt.

Bei der intrakorporalen Messung wird wie bei der N₂O-Methode die Tracer-Konzentration im Blut bestimmt. Bis in niedrigere Aktivitätsbereiche wird sie kaum durch kontaminierende Faktoren beeinträchtigt wodurch sich der im Vergleich zur präkordialen Registrierung um 61% längere monoexponentielle Abfall ergibt, aber auch die im Mittel um 12,3% höhe-

ren Blutflußwerte erklären lassen. Wie ich zeigen konnte, scheint der Einfluß des Backgrounds von untergeordneter Bedeutung als Fehlerquelle für die Beeinflussung der Blutflußwerte zu sein (nie größer als 2% der vorher injizierten Aktivität), da bei niedriger Durchblutung selbst relative große Schwankungen der Halbwertszeit nur kleine Veränderungen des Blutflußwertes hervorrufen. Zum Beispiel bei einer Halbwertszeit zwischen $t = 7,5$ bis $5,5$ ist die mittlere Differenz der Blutflußwerte $5,5 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$ (4 bis $7 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$ Streubereich). Bei einer Halbwertszeit zwischen $10,5$ bis 8 ist die mittlere Differenz $3 \text{ ml/100} \cdot \text{min}$ ($2,5$ bis $3,5 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$ Streubereich). Bei hoher Durchblutung bringen selbst kleine Schwankungen der Halbwertszeit erhebliche Variationen der Durchblutungswerte mit sich. Ein $t/2$ von $3,5$ ergibt einen Blutfluß von $136 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$, ein $t/2$ von 3 ergibt einen Blutfluß von $159 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$, die Differenz ist $23 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min}$. Die Hintergrundaktivität ist aber bei hohen Durchblutungen sicher niedrig, da:

- a) das Xenon schnell ausgeschwemmt wird
- b) ein wesentlich geringerer Teil des Xenons in das langsam perfundierte Gewebe (z.B. Fettgewebe) gelangt .

Der Einfluß des Backgrounds ist außerdem gering, weil:

- 1.) der monoexponentielle Teil der Kurve eher abbricht (3. bis 5. Punkt)
- 2.) infolge des logarithmischen Maßstabs auch die Subtraktion von hohen Backgroundwerten kaum die ersten Meßpunkte mit ihren ebenfalls hohen Aktivitäten beeinflusst

Auch Gebiete inhomogener Durchblutung spielen eine sehr untergeordnete Rolle, da bei einer Bolusinjektion der schon vorher geringe Anteil von Gebieten mit niedrigem Blutfluß an der Tracer-Blutkonzentration durch ungenügende Xenonaufsättigung noch wesentlich kleiner wird.

Unsere Ergebnisse scheinen diese theoretische Überlegung zu untermauern. Der auffälligste Befund ist, daß die semi-logarithmischen Geraden erst im niedrigen Aktivitätsbereich ($< 20000 \text{ counts/min}$) abknicken. Bei hohem Blutfluß

wird dieser Bereich schon eher erreicht, was der im Vergleich zum Gesamtkollektiv kürzere monoexponentielle Abfall sichtbar macht.

Da dieser lange geradlinige Abfall kaum denkbar wäre, wenn wesentlich Fehlerquellen (extramyokardiale Aktivität; Gebiete mit niedriger Durchblutung; Fettgewebe) die mathematischen Grundannahmen beeinflussen würden, glaube ich annehmen zu können, daß diese Faktoren auch praktisch für die intrakorporale Aktivitätsmessung (Css) zu vernachlässigen sind.

Die intrakorporale Messung spiegelt also nur den mittleren Blutfluß durch normales, gut durchblutetes Myokardgewebe wieder und ist folglich kaum zur Analyse von pathologischen Blutflußmustern geeignet. Auch der Vergleich einzelner Ruheblutflußwerte mit der mittleren Durchblutung eines großen Kollektivs von sicher Koronargesunden wäre ohne diagnostische Aussagekraft, da wir bei 82 Messungen eine ganz erhebliche Streuung um den Mittelwert gefunden haben (95%iges Toleranzintervall: 33,3 bis 144,7 ml/100 · min).

Nach Injektion des Indikators in die rechte Koronararterie (RCA) dürfte außerdem die Tatsache eine Rolle spielen, daß bei präkordialer Messung die Rechtsventrikelmuskulatur (RV) mit ihrer niedrigeren Durchblutung die Messung stärker beeinflusst als bei der Aktivitätsgewinnung aus dem Koronarsinus, die überwiegend die Durchblutung des linken Ventrikels widerspiegelt.

Nachstehend habe ich die von anderen Arbeitsgruppen ermittelten Meßwerte zusammengestellt. Es sind nur wenige vergleichbare Daten am Menschen gemessen worden, was wohl darauf hinweist, daß die ¹³³Xenon-Methode infolge ihrer relativ geringen klinischen Aussagekraft und der erheblichen Aufwendigkeit noch nicht Eingang in die allgemeine klinische Routine gefunden hat. Dagegen ist die Erfahrung im Tierexperiment mit ¹³³Xenon weit größer, wo sich auch ihre Zuverlässigkeit und Genauigkeit im Vergleich mit direkten Meßmethoden (97) erwiesen hat (Rotameter: 83; elektromagnetischer Flowmeter: 30).

Für die intrakorporale Messung liegt nur ein einziger Vergleichswert von S. Holmberg (33) vor. Er hat eine mittlere Durchblutung von 69 ml/100 g · min gemessen bei einer

Streubreite von 46 bis 102 ml/100 g · min (n = 8).

Etwas zahlreicher sind die Ergebnisse bei präkordialer Registrierung und ihrer Auswertung nach der Halbwertszeit. H.A. Baltaxe (5) findet bei 17 Messungen am Patienten ohne koronare Herzerkrankung im Versorgungsgebiet der LCA eine Durchblutung von 77,3 ml/100 g · min und an der RCA von 63,2 ml/100 g · min. Bei 7 Messungen an Patienten mit leichter koronarer Herzerkrankung an der LCA berichtet er über einen Mittelwert von 75,3 ml/100 g · min und an der RCA über einen solchen von 55 ml/100 g · min. 29 Messungen an Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung ergeben an der LCA einen mittleren Blutfluß von 67,4 ml/100 g · min und an der RCA von 52,4 ml/100 · min. A.J. Brink (115) ermittelt bei 22 Messungen an der LCA eine Durchblutung von $47,25 \pm 3,2$ ml/100 g · min und für die RCA eine solche von $50,34 \pm 5,77$ ml/100 g · min (n = 17). Bei 45 Messungen mittels der N₂O-Methode gibt er einen Mittelwert von $77,13 \pm 5,78$ ml/100 g · min an. Demgegenüber stellt A. Pitt (75) einen größeren Unterschied zwischen der Durchblutung der linken Koronararterie (76 ± 19 ml/100 g · min) und der rechten Koronararterie ($48 \pm 14,0$ ml/100 g · min) fest. Er erklärt den niedrigeren Blutfluß im Versorgungsgebiet der RCA durch die geringere Arbeitsleistung des RV im Vergleich zum LV und den dadurch niedrigeren Stoffwechsel. Die Durchblutung der RCA ist umso niedriger, je kleiner der Anteil an der Versorgung des LV ist. Zu entsprechenden Befunden kommt R.S. Ross (83). Er beobachtet an der LCA einen Blutfluß von 60,6 ml/100 g · min und an der RCA von 50 ml/100 g · min (n = 50). P. Lichtlen (66 a) findet an der LCA eine Durchblutung von $49,2 \pm 7,7$ ml/100 g · min (n = 12). R.P. Carson (12 a) kommt für die RCA zu einem Mittelwert von 53,4 ml/100 g · min (n = 18; 5 Pat. mit koronarer Herzerkrankung, 3 Patienten mit Herzhypertrophie).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß diese Ergebnisse zum Großteil im selben Bereich wie die von uns gemessenen Durchblutungswerte liegen. Die von Brink und Lichtlen berichteten Werte für die LCA-Durchblutung scheinen aus einem besonders selektierten Probandengut zu stammen und daher

nicht ohne weiteres mit unserem nur aus koronargesunden bestehenden Kollektiv vergleichbar zu sein.

d) $H/A - pc_{t/2}$

Besonders günstig für die Interpretation der Leistungsfähigkeit der Auswertungsmethoden sind die durch extrakorporale Messung gewonnenen Daten, da hier an den gleichen Kurven die Auswertung nach der Höhen-Flächen-Formel und die Analyse nach der Halbwertszeit durchgeführt werden können.

Die bei der Auswertung nach der Höhen-Flächen-Formel erhaltenen niedrigeren Myokarddurchblutungswerte werden nach unserer Meinung im wesentlichen dadurch bedingt, daß bei diesem Verfahren die extramyokardiale Aktivität unberücksichtigt bleibt und daß der Einfluß der Inhomogenität des Gewebes und der Rezirkulation besonders deutlich wird, da der sonst vernachlässigte Kurvenendteil (Beginn nach $2,83 \pm 0,48$ min) entscheidend in die Berechnung eingeht. Grundsätzlich verhalten sich jedoch die Myokarddurchblutungswerte bei Auswertung nach der Halbwertszeit und nach der Höhen-Flächen-Formel qualitativ gleich, d.h. hohe oder niedrige Werte in der einen gehen mit relativ hohen oder niedrigen Werten in der anderen Rechnungsart einher. Quantitativ, d.h. vom numerischen Ergebnis her bestehen jedoch beträchtliche Unterschiede. Aus diesem Grund können Kollektive, bei denen unterschiedliche Berechnungsverfahren angewandt wurden, nicht ohne weiteres verglichen werden.

Von mehreren Autoren wird angegeben, daß die Halbwertszeit im Vergleich zur Höhen-Flächen-Formel eine Überschätzung der Durchblutung ergibt (80: 16% ($n = 48$); 49: 17 - 31%; 103: 0 - 33%; 49: 6 - 9%; bei koronarer Herzerkrankung 29%).

Nach Zierler (103) kommt es bei der kompartmentalen Analyse anfangs zu einer Blutflußunterschätzung, dann am Kurvenschwanz zu einer Überschätzung, wobei der Fehler umso größer ist, je kleiner das Verhältnis von Fluß zu Volumen ist. Derselbe Autor gibt an, daß die Arteria descendens anterior bei hohem Perfusionsdruck durch Kollateralen mehr

Gebiet versorgt (sonst von der Aorta aus), was eine Verkleinerung der Fluß- zu Volumen-Relation bewirkt. Die Genauigkeit der nicht-kompartimentalen Analyse hängt fast ausschließlich von der Zahl und der Präzision der experimentell gewonnenen Daten ab (98). Es muß die vollständige ^{133}Xe -Passage aufgezeichnet werden, was aber nicht immer durchführbar ist, da die Aufzeichnungsdauer des Kurvenschwanzes weit über das dem Patienten zumutbare Maß hinausgeht (103). Es wäre somit erforderlich, so lange zu registrieren, bis die Konzentration mindestens auf $\frac{1}{e} = 0,37$ des Originalwertes abgefallen ist. Bei langsamer Durchblutung kann aber der Kurvenschwanz ungenau sein, weil der Background sich nach langen Perioden ändern kann. und gelegentlich nicht mehr zum Ausgangsniveau zurückkehrt (80).

Bassinghtwaighte (6) fand, daß bei Integration bis auf 5% der Anfangshöhe sich eine 10 - 30%ige Durchblutungsunterschätzung ergibt. Der gleiche Autor findet richtige Ergebnisse bei Integration bis auf 15 - 25% des peak-Wertes. Diese Empfindlichkeit der Methode bei Veränderung des Planimetrierendpunktes konnten auch wir bestätigen. Einige Untersucher fanden eine hohe Korrelation der Höhen-Flächen-Werte zu dem direkt gemessenen Blutfluß (95). Andere können erst nach Subtraktion der extramyokardialen Aktivität (20, 58: 10%ige Überschätzung) eine enge Übereinstimmung feststellen.

Bei unseren Messungen bringt die Zierler-Methode nicht die erhoffte Verbesserung der Ergebnisse, da sie in der Auswertung relativ umständlich und aufwendig ist und auch kaum weniger theoretische Grundannahmen hat. Erhebliche praktische Schwierigkeiten macht vor allem die richtige Bestimmung des Planimetrierendpunktes. Der Durchschnittsblutfluß von $57,7 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$ erscheint mir ferner für ein gesundes Probandenkollektiv sehr niedrig.

Insgesamt gesehen halten wir die sehr einfach und schnell durchführbare Auswertung mittels der Halbwertszeit für vorteilhafter, bei der man bei isolierter Berücksichtigung des monoexponentiellen Abfalls (größter Kurventeil) die mengenmäßig wichtigste Gewebeart - in unserem Fall die Herzmusku-

latur - erfaßt. Der für Störungen besonders anfällige multi-exponentielle Kurventeil wird dabei vernachlässigt. Die Methode nach Kety benötigt außerdem wesentlich weniger experimentelle Daten als die nichtkompartimentale Analyse, da die Gleichung nur zwei Parameter k und C_0 hat, d.h. es sind theoretisch nur zwei experimentell gefundene Punkte erforderlich, um die gesamte Kurve zu definieren (98). Ferner benötigt man keine absolute Kurvenhöhe und das umständliche Planimetrieren entfällt. Der Ausschluß des Kurvenschwanzes von der Bewertung ist vorteilhaft, da dort der "random-error", der Einfluß der Rezirkulation und die Counts aus dem nicht zum Myokard gehörigen Gewebe relativ hoch sind (86).

Nicht von der Hand zu weisen ist andererseits, daß durch die Annahme eines einzigen k bei pathologischen Durchblutungsverhältnissen sich sicher Fehler in den Meßwerten ergeben, da das langsame Kompartiment nicht berücksichtigt wird (49). Gleichfalls erhebliche Fehler rufen hohe Myokarddurchblutungen hervor, da schon kleine Unterschiede in der Halbwertszeit große Veränderungen der Durchblutungsergebnisse zur Folge haben.

e) Reproduzierbarkeit

Wo auch immer durchführbar, wurden vergleichende Messungen am gleichen Patienten gemacht. Wie unsere Nullwertdoppelbestimmungen zeigen, liegt eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit vor und damit eine der Grundvoraussetzungen für die Anwendung der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschtechnik zur Bestimmung der Myokarddurchblutung.

Es erfuhr auch die bereits von anderen Autoren (15) nachgewiesene Konstanz der Durchblutung während der Meßzeit durch unsere Ergebnisse weitgehende Bestätigung. Somit ist keine Allgemeinnarkose oder stärkere Sedierung nötig, wie manche Autoren für die Durchblutungsmessung fordern (41).

Die Standardabweichungen unserer Tests sind im wesentlichen im gleichen Bereich wie die in anderen Publikationen. L. Bernstein (8) findet bei 22 Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen der ersten und zweiten Messung

($\pm 7,5$ ml/100 g $\cdot$ min; $\pm 8,38$ ml/100 g $\cdot$ min).

S. Holmberg (33) gibt bei 17 Messungen eine mittlere Differenz von ± 7 ml/100 g $\cdot$ min (s.d.) an.

H.A. Baltaxe (5) ermittelt eine mittlere Differenz von $- 2,5 \pm 8,5$ (s.e.) ml/100 $\cdot$ min bei 12 Messungen.

E. Lindner (66) kommt zu einer mittleren Differenz von 5 ± 25 ml/100 g $\cdot$ min (s.d.).

R.S. Ross (83) berichtet über eine mittlere Abweichung von $\pm 4,5\%$ ($n = 14$).

A. Pitt (75) gelangt zu einer mittleren Differenz von $5 \pm 1,8$ ml/100 g $\cdot$ min ($n = 15$).

Trotz der sehr guten Reproduzierbarkeit der monokompartimentalen Analyse hat diese Methode Einschränkungen infolge nicht erfüllter Grundannahmen. Ich will diesen Faktoren nachgehen, zeigen, inwieweit die wesentlichen Grundvoraussetzungen nicht gelten und sie anhand eigener und aus der Literatur gewonnener Erfahrungen genauer analysieren.

a) Rezirkulation

Als wichtigster Störfaktor für eine Veränderung des Clearancechwanzes schuldigt man allgemein den Effekt der Rezirkulation an (33). Bei der Rezirkulation würde die arterielle Konzentration, entgegen unserer Grundforderung, nicht zu vernachlässigen sein, wodurch weniger $^{133}\text{Xenon}$ aus dem Gewebe ausgewaschen wird (niedrigere Durchblutung (63)), was erhebliche Schwierigkeiten für die richtige Beurteilung der Kurven mit sich bringen würde.

Zur Abklärung dieses Sachverhaltes haben wir durch Injektionen in den rechten Vorhof nachgewiesen, daß sie für den initialen Abfall zu vernachlässigen ist, somit kein großer Fehler, beonders bei der kompartimentalen Analyse, entstehen kann (67).

Diese Anschauung deckt sich mit der in der Literatur vertretenen Meinung (76, 66).

Wegen der für die Abatmung günstigen physiko-chemischen Eigenschaften (38) des $^{133}\text{Xenon}$ (Gehalt in der Luft: 0,00008 Vol.%; Löslichkeit in der Luft $\lambda = 10$) und der

Lungen (82) (mittlere Dicke der Alveolar-Kapillar-Membran: $0,54 \mu$; Blutverweildauer in den Lungenkapillaren: $0,5 - 1 \text{ sec}$; Kreislaufzeit vom RV zum LV: $2 - 4 \text{ sec}$) erfolgt schon bei der ersten Lungenpassage eine fast vollständige Abatmung (32). 95%: 30, 14, 97, 5, 52, 15; zu mehr als 90%: 83, 14.

Eine Injektion einer vergleichbaren Menge $^{133}\text{Xenon}$ in den rechten Vorhof ergibt nur ein Fünftel der peak-Höhe nach Myokardinjektion (66) und die Aktivität verschwindet auch viel schneller (76) (schnelle Streuung des $^{133}\text{Xenon}$ durch die zufälligen Eigenschaften des Kreislaufs).

Trotzdem ist dieses Problem nicht völlig von der Hand zu weisen, konnte doch gezeigt werden, daß für die späten Veränderungen des Kurvenschwanzes die Rezirkulation ein wichtiger Faktor ist (83, 30, 33) (nach 3 min eine erhebliche Beeinflussung).

Holmberg (35) hat in seiner ausführlichen Arbeit nachgewiesen, daß die Rezirkulation am Schwanz der Kurve einen bedeutenden Anteil hat, am Anfangsteil aber nur $2 - 5\%$ des Maximums (Rezirkulationsmaximum nach $60 - 90 \text{ sec}$) (32).

Ross (83, 33) verweist auf die Möglichkeit vergrößerter Rezirkulation nach mehrmaligen Injektionen, nach denen sich auch bei unseren Messungen in der Regel eine grössere Hintergrundsaktivität einstellte, da die Körpergewebe ein kontinuierliches Reservoir für $^{133}\text{Xenon}$ nach seiner Verteilung im Systemkreislauf (33, 39) darstellen.

Etwas schwieriger wird die Wertung dieses Problems beim Vorliegen von einigen Lungenkrankheiten (82), wo sich das Verhältnis: ventilierte Alveolen zu perfundierten Kapillaren ändert. Außerdem stellt sich auch schon bei längerem Liegen Rezirkulation infolge Shuntmechanismus und temporärer Atelektasenbildung ein (35). Andererseits kann durch Hyperventilation die Rezirkulation um die Hälfte erniedrigt werden (35).

Trotz Korrektur nach der Rezirkulation ergibt sich kein verbesserter Kurvenverlauf (35), was beweist, daß noch

andere Faktoren von entscheidender Wichtigkeit bestimmend sind.

b) Gebiete niedrigen und inhomogenen Blutflusses

Die Abweichungen von den Grundannahmen der kompartimentalen Analysentheorie, die durch eine uneinheitliche Durchblutung im Verteilungsvolumen des Tracers entstehen (gesichert bei koronarer Herzerkrankung und Myokarditis: 11 a, 79, 50, 93, 87), spielen als Störfaktoren die schwerwiegendste und in ihrem Größenausmaß auch am wenigsten zu beurteilende Rolle. Bei nicht homogener Perfusion sind Veränderungen im Blut-Gewebe-Gasaustausch die Folge, da das Maß, mit dem sich die Gewebegasspannung der arteriellen Gasspannung nähert, mit der Durchblutung und dem Verteilungskoeffizienten λ variiert ($k = F/V/1$: Sättigungskonstante).

Die Beeinträchtigung durch eine Diffusionslimitierung im normalen Myokard wird allgemein für Xenon vernachlässigt (6, 50) - obwohl bei großen Diffusionswegen und kurzer kapillärer Passagezeit bei schnellem Blutfluß Diffusionsgradienten entstehen können (6) (Diffusionswege in Nekrosen sind wesentlich größer als 8μ (90)) - weil sonst die Kurve nur einen Clearance-Prozeß widerspiegeln würde, zu dem Durchblutung und Diffusion unterschiedlich beitragen (63).

Einige Autoren haben eine fortwährende Neuverteilung des Blutflusses durch Öffnung und Schluß von Kapillaren und Arteriolen beobachtet, was die Entstehung eines Diffusionsgradienten theoretisch erwarten läßt, da für kurze Zeit die offene Kapillare auch den Gewebeanteil der geschlossenen mitversorgen muß (zweifacher Diffusionsweg: Äquilibriumszeit 2 sec). Dies ist kaum von Bedeutung, da dieser Mechanismus bei langsamer Durchblutung nicht zum Tragen kommt ($\frac{1}{5}$ der Kapillaren offen (76)), bei hoher Durchblutung aber sind alle Kapillaren offen (6).

Nach einer plötzlichen Injektion (Bolusinjektion) erreicht die Gewebe- und Venengasspannung in jedem homogenen perfundierten Gewebeanteil die arterielle Konzentration auf

exponentielle Weise (50). (Annahme: der Gasaustausch ist nur durch die Perfusion und nicht durch die Diffusion beschränkt). Bei Geweben mit vergleichsweise langsamen Durchblutungswerten (5 - 30 ml/100 g · min (49)) kann bei einer solchen Injektion keine genügende Sättigung (länger als 20 min (49)) erreicht werden. Daher kann man bei der Aktivitätsregistrierung im Koronarsinus kaum eine Heterogenität der Durchblutung, d.h. bei semilogarithmischer Auftragung eine Abweichung von einem single exponential bemerken (83), da der schon bei Sättigung geringe Anteil an der Kurve noch weiter abnimmt und außerdem im ganzen venösen Blut die Gebiete mit hoher Durchblutung und großem Volumen bevorzugt sind (85 a, 84), was zu überhöhten Gesamtdurchblutungswerten und Nichtbeachtung klinisch wichtiger Gebiete führt.

Diesen Zusammenhang macht eine einfache Rechnung klarer:

Wenn 80% des Herzens eine Durchblutung von 80 ml/100 g · min haben (spezif. Gewicht und Verteilungskoeffizient $\lambda = 1$)

und 20% des Herzens eine Durchblutung von 5 ml/100 g · min haben (bei vollständiger Sättigung enthält dieses Gebiet 20% des gesamten Gasgehaltes), dann ist die mittlere Durchblutung:

$$x_1 + x_2 = 65 \text{ ml/100 g} \cdot \text{min und } 1,5\% \text{ der venösen}$$

Drainage gehören zum wenig perfundierten Gebiet.

100% = 80 ml	100% = 5 ml	65 ml = 100%	100% = 1,5 ml
80% = x_1 ml	20% = x ml	1 ml = x	40% = x
$x_1 = 64$ ml	$x_2 = 1$ ml	$x = 1,5$	$x = 0,6$

Wenn die Sättigung dieses Gebietes, wie nach Bolusinjektion zu erwarten, unvollständig ist (49), z.B. 40%, dann sinkt der Anteil auf 0,6% der Drainage oder 8 Vol.% des Gewebegehaltes ab (= unvollständige Repräsentation).

Es hängt somit entscheidend von der Feinheit der Analysemethoden ab, ob dieser Unterschied noch registriert werden kann.

Die Sensitivität unserer Methode ist zum jetzigen Zeitpunkt noch zu gering (5), um diese Gebiete (z.B. Narbengebiete) trotz Sättigung feststellen zu können (85 a, 35, 19, 84), zumal die Ruhedurchblutung auch bei Methoden mit wesentlich längerer Sättigungszeit in normalen Grenzen liegt (N_2O ; coincidence counting (87)).

Längere Xenonapplikationen sind wegen ihrer relativ hohen Löslichkeit kaum vernünftig, da die Rezirkulation dann zunehmend an Bedeutung gewinnen würde.

Wenn im Verteilungsvolumen trotz signifikantem Überwiegen der Mengen normalen Myokards unterschiedlich große Parzellen von Fettgewebe, Narbengewebe (Fibrosen), Lipoidablagerungen, entzündlichem, infiltriertem Gewebe (23) - also Komponenten mit beträchtlich niedrigerer mittlerer Durchblutung vorhanden sind, kommt es zur uneinheitlichen Perfusion und damit zu dieser Komplizierung der Verhältnisse.

Zuerst will ich den Grad der Kontamination des Koronarsinusblutes durch Fettgewebe diskutieren.

Man kann erwarten, daß Fett kaum einen Einfluß hat (49), denn bei einer Annahme von 10% am gesamten Herzvolumen und einer Durchblutung von 1 - 3 ml/100 g · min ist eine venöse Drainage wesentlich kleiner als 1% (57: 0,1 - 0,3%; bei 80 ml/100 g · min Durchblutung) am gesamten Koronarsinusausfluß.

Gleiches gilt auch für Narbengewebe, da sie eine deutlich kleinere Durchblutung haben (93, 66) und infolgedessen ein inertes, nicht zu erfassendes Gebiet darstellen können (48, 83).

Unklar in ihrer Bedeutung ist noch allgemein die Beurteilung der von einigen Autoren gefundenen, nicht homogenen Durchblutung des normalen Myokards.

Infolge innervierter kapillärer Sphinkter im Herzen (76) kann es zu Veränderungen des Blutflusses und des Volumens (in der Tiefe ist die Durchblutung 20% kleiner (11 a), 25% kleiner (47), 30% kleiner (3), infolge Kontraktion) kommen. Wenn kein Diffusionsgleichgewicht besteht, wird bei variablem Blutfluß weniger $^{133}\text{Xenon}$ entfernt als bei gleichmäßigem Blutfluß (6), trotz identischem mittleren

Blutfluß. Eine weniger als 50%ige Stenose der Arterie soll nur in den Seitenästen eine Ischämie erzeugen können (93).

So nimmt man an, daß die Endokardgegend schon normalerweise unterperfundiert (55) bis ischämisch ist (8, 99, 23, 85 a). Eine graduelle Blutflußabnahme nach innen, entsprechend einem multiexponentiellen washout, kann aber nicht gefunden werden (3).

Die durch Flowmeter-Experimente am Hund nachgewiesenen Schwankungen bei der Herzaktion (89) (70% des Ausflusses in der Systole, 75 - 85% des Einflusses in der Diastole) scheint man vernachlässigen zu können (6), besonders, wenn eine effektive Indikatormischregion vorhanden ist (86). Auch wir fanden keinen Beweis dafür bei unseren Messungen.

Sobald Gebiete mit niedrigerer Durchblutung eine Rolle spielen, ist die präkordiale Zählung von großer Problematik und die Ergebnisse können sich signifikant von den Koronarsinuswerten unterscheiden (49, 50), wie unsere Ergebnisse zeigen, weil die Gebiete mit kleiner Durchblutung einen größeren Anteil am gesamten Herzvolumen haben als ihr Ausfluß am gesamten venösen Ausfluß.

Für die extrakorporale Technik ist der Gewebegasgehalt von entscheidender Wichtigkeit. Als bedeutender Faktor der Beeinflussung dadurch verdient der Verteilungskoeffizient Beachtung.

Ziemlich einheitlich vermutet man, daß durch ischämische Gebiete, Fett, Myokardentzündungen, Lipoidablagerungen (87, 93, 6, 95, 83) der Verteilungskoeffizient verändert wird. Über den Grad seines Einflusses auf die Durchblutung gehen die Meinungen jedoch auseinander.

Ross hält durch die enge Übereinstimmung mit den Rotameterwerten das $\lambda = 0,72$, das auch wir verwenden, für gerechtfertigt.

Ähnlich nimmt Rowe (87) an, daß λ aller Wahrscheinlichkeit für die im ischämischen Bezirk vorkommenden verschiedenen Gewebearten ziemlich ähnliche Werte annimmt, wofür bisher nur für die Niere Beweise vorliegen.

Eine weitere Alternative bietet Bassinghtwaighe (6) und Sullivan (93) an. Der eine glaubt, daß ein Großteil der Ab-

weichungen durch rein empirische Korrektur von λ ($\lambda = 0,9$) beseitigt werden kann, der andere umgeht dieses Problem, indem er nur die Neigung k bestimmt.

Nicht unterschätzt werden darf der durch Fett hervorgerufene Beitrag auf die Form des Kurvenschwanzes, zumal Xenon hoch fettlöslich ist und mangelndurchblutetes Myokard verfettet. (18: $\lambda = 7,65$; 2: $\lambda = 9,3$). Im Gleichgewicht ist bei einem Fettgewebeanteil von 3% die durch Fett aufgenommene Xenonmenge also 30% der gesamten aufgenommenen Xenonmenge.

Besonders bei wiederholten Injektionen, die einer verlängerten Applikationszeit entsprechen, kann der volle Sättigungsgrad erreicht werden, was sich primär in einer Vergrößerung des Backgrounds ausdrücken würde (91), sekundär in einer Verlängerung des Schwanzes.

Beim Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß durch Resektion des Fettes am Herzen schneller der Background erreicht wird (95) und der monoexponentielle Abfall länger ist (41). Daher ist man sich einig, daß der Fettgehalt auf die Kurvenform Einfluß hat (5), aber über das Ausmaß gehen die Meinungen weit auseinander. Das Fettgewebe kann nicht als 2. Kompartiment (6, 9) betrachtet werden, da es keine einheitliche Durchblutung (shunting: 73) hat.

Von wesentlicher Bedeutung (65) sind:

1. die Menge
2. die Verteilung
3. die Zusammensetzung des Fettes

zu 1.) An der Herzspitze, über der wir registrieren, ist der Fettgehalt sicher sehr klein (kleiner 3% (6)), an der Herzbasis, um die großen Gefäßstämme und die Koronarien aber erheblich größer.

zu 2.) Der Verteilungskoeffizient λ ist im Fett nicht einheitlich. Die Xenonlöslichkeit ist in Phospholipiden kleiner als in Triglyceriden (102).

zu 3.) Die Zusammensetzung wurde am Skelettmuskel untersucht (63). Dabei fand man, daß extracelluläre Fettinseln (subfascial, interstitiell) kaum entscheidende Auswirkungen haben, wogegen schon kleine Mengen (1%) intracelluläres Fett (Zellmembran, Mitochondrien) erheb-

lich (25%) die Durchblutungswerte modifizieren.

Für diagnostische und pharmakologische Zwecke ist der durch Fett hervorgerufene Fehler ohne Signifikanz (besonders für den initialen Abfall) und es ist auch keine Korrektur möglich. Der Volumenanteil wird bei nicht zu zahlreichen Bolusinjektionen sicher klein bleiben, da die großen interkapillären Diffusionswege im Sinne einer Diffusionsbeschränkung wirken (6), außerdem wegen der kleinen Durchblutung des hohen λ die Sättigung bei kurzer Injektionszeit gering ist (50). Theoretisch wäre es möglich, aus dem Verhältnis der Auswaschraten zweier verschieden fettlöslicher Indikatoren ($^{133}\text{Xenon}$; AP-J 131) den Fettgehalt eines Organs zu bestimmen (65 a).

Zahllose Arbeiten haben die Eignung zur Pharmatestung erwiesen (83, 30), da Pharmaka (z.T. trotz Verschiebung der Durchblutungsverteilung durch sie (6)) offensichtlich kaum auf das 2. Kompartiment, dessen Bewertung relativ schwierig, wenn nicht völlig unklar ist, einzuwirken scheinen (26).

c) Extramyokardiale Aktivität

Keine besonderen Untersuchungen wurden von uns gemacht, die sogenannte extramyokardiale Aktivität in ihrer quantitativen Größe abzugrenzen und zu klären, welche Fehlerquellen durch sie entstehen. Ganz allgemein versteht man darunter die nach der Auswaschung noch im Kollimationsbereich des Detektors verbleibende Gamma-Strahlung, z.B. in den venösen Abflußbetten, der Brustwand und der Lunge (20, 83).

Es konnte auch von uns bestätigt werden, daß es möglich ist, eine Aktivitätskurve über der Lunge aufzunehmen (20). Diese Kurve ist hauptsächlich dadurch charakterisiert, daß wesentlich niedrigere Aktivitätswerte registriert werden und der Abfall wesentlich kleiner ist. Die Ursache dafür liegt vornehmlich darin, daß trotz der raschen Abdiffusion des $^{133}\text{Xenon}$ aus dem Blut in die Lunge, dort das Xenon länger verweilt, da die Beseitigung aus dem menschlichen Körper nur durch Abatmung erfolgen kann. Diese erfolgt aber nur ungefähr 60 mal während unserer Aufzeichnung. Dabei verschwinden, ent-

sprechend einer chemischen Verdünnungsreihe, zunehmend mit sinkender Konzentration immer kleinere Absolutmengen $^{133}\text{Xenon}$ aus der Lunge. Außerdem kann es zu einer beträchtlichen Xenonanhäufung in den schwach perfundierten, bzw. durchlüfteten Alveolen kommen (50, 11 a). In Übereinstimmung dazu fand Bassinghtwaight (6), daß bei hohen Durchblutungen die Verlängerung des Kurvenschwanzes ausgeprägter ist, da das Xenon relativ länger im Meßfeld (Lunge) bleibt.

Es ist kaum möglich, den Anteil der extramyokardialen Aktivität quantitativ festzulegen, da die Detektoren mit identischem Wirkungsgrad arbeiten müssen, aber schon durch eine Veränderung des Geometriefaktors (Ungleichheit des Abstandes und der Zentrierung von der Strahlungsquelle) ergibt sich eine andere Zähleffizienz für die Messung und es kann ein ungleicher Aktivitätsverlauf vorgetäuscht werden, obwohl vielleicht beide Strahlungsquellen gleich viele Impulse aussenden (Halbwertstiefe für 81 Kev: 4,5 cm).

Verschiedene Autoren haben dieses Problem vor allem am isolierten Hundeherzen untersucht (20), dessen Auswaschkurven die gleichen Abweichungen zeigen. Dabei kamen sie übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß extramyokardiale Struktur (rechtes Herz, Lunge, präkordiale Muskulatur) keinen Einfluß - zumindest nicht in den ersten 1 - 2 Minuten (30, 76) - auf die präkordial gemessene Zählrate haben und es auch ohne sie die gleichen Kurvenabweichungen gibt (91, 75, 83) (nach RV-Injektion ist das washout nach Sekunden (6)).

Eine extrakoronare Verschüttung von $^{133}\text{Xenon}$ ist sicher bei der Bolusinjektion in die Koronarien vorhanden, was sich bei jeder selektiven Kontrastmittelinjektion beobachten läßt.

Diese Regurgitation ist hier zugleich der Beweis (5), daß der Katheter das Ostium nicht vollständig verlegt und damit den Bluteinstrom erheblich behindert. Das Ausmaß und damit die Beeinflussung der Kurven durch diesen Effekt läßt sich schwer abschätzen (50), wird aber nur als Kofaktor von Bedeutung sein, da es sich

sicher nur um kleine ¹³³Xenon-Mengen handelt, die schnell aus dem Meßfeld wegtransportiert werden und sich anschließend im ganzen Körper verteilen.

Die Abdiffusion aus dem Herzen wird als meßbarer Bereich von allen Autoren verneint (kleiner 1 - 2%: 83, 66, 56, 80) und es wird auch sehr wenig Gewebeflüssigkeit durch die myokardiale Lymphe abtransportiert (80).

Ich möchte mich der Erklärung Johansson (38, 93) anschließen, daß das langsame Kompartiment aus einer Familie von Exponentialen mit kleinen numerischen Unterschieden besteht, die zu ähnlich sind, um eigene Komponenten der Kurve zu ergeben.

Ganz kurz will ich noch einige für alle Methoden geltende Kautelen zusammenstellen:

- a) Schnelle Durchblutungsschwankungen im Vergleich zur Durchgangszeit lassen sich nicht erfassen (98, 76), da das Ratemeter einige Zeitkonstanten verstreichen lassen muß, bis es eine neue Zählrate mißt.
- b) Keine Methode kann Veränderungen des Blutflusses erkennen, wenn die Aufzeichnung gerade im langsamen Teil der Kurve ist (57).
- c) Es läßt sich kein Unterschied feststellen, wenn das Verhältnis: perfundiertes Myokard zu Herzmasse sich proportional ändert (15, 6). Deshalb wird bei einer Hypertrophie des Herzens in der Regel keine größere Durchblutung pro Gewebeeinheit gemessen.
- d) Bei Gegenstromaustausch (venoarterieller Shunt) kann die Kurve monoexponential sein, obwohl die Kurvenneigung keine Beziehung zur Durchblutung hat. (90, 61, 30).
- e) Die Beeinträchtigung der Kurve durch einen arteriovenösen Shunt (entsprechend einem Spike nach 1 - 2

sec) wird allgemein nicht angenommen (95, 6, 30, 61).

- f) Es ergibt sich ein linearer Kurvenabfall, wenn alle Ausdrücke konstant bleiben (besonders bei initialem Washout zeigt er sich bei semilogarithmischer Auftragung als leicht zunehmende Neigung (90)).
- g) Das venöse Blut hat eine gering höhere Tracerkonzentration als die mittlere Gewebekonzentration ist (maximal 2%), dadurch erfolgt eine leicht schnellere Clearance. Andererseits ist aber das Kapillarblut nicht vollständig mit dem Gewebe im Gleichgewicht, wodurch sich kompensatorisch eine leicht niedrigere Clearance ergibt (90).

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ANDERSEN A.M., J. LADEFOGED Relationship between hematocrit and solubility of ^{133}Xe in blood.- Pharm.Sci. 53, 822 (1964)
2. ANDERSEN A.M., J. LADEFOGED Partition coefficient of ^{133}Xe on between various tissues and blood in vivo.- Scand.J. clin.Lab.Invest. 19, 72 (1967)
3. ANDERSEN H., BAGGER, H. GÖTSCHKE Non uniform blood flow in the left ventricular wall of dogs measured by ^{133}Xe washout technique.- Acta physiol.scand. 76, 376 (1969)
4. AUSTEN W.G., G.L. HAMMOND Research progress in the surgery of coronary occlusive disease.- J.Surg.Res. 7, 188 (1964)
5. BALTAKE H.A., G. FORMANEK, M. LOKEN, K. AMPLATZ Clinical limitations to use of Xenon for measurement of myocardial blood flow.- Invest.Radiol. 4, 317 (1969)
6. BASSINGTHWAIGHTE, J.B., T.STRANDELL, D.E. DONALD Estimation of coronary blood flow by wash-out of diffusible indicators Circ.Res. 23, 259 (1968)
7. - - - Blood flow and diffusion through mammalian organs.- Science 167, 1347 (1970)
- 7a. BERNSMEIER A., H. BLÖMER, W. RUDOLPH Die Messung der Koronardurchblutung beim Menschen mit der Stickoxydulmethode.- Verh.Dtsch.Ges.Kreislauff. 25, 304 (1959)
8. BERNSTEIN L., G.C.FRIESINGER, P.R. LICHTLEN, R.S. ROSS The effect of nitro-glycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs.- Circ. 33, 107 (1966)
9. BING, R.J., M.M. HAMOND, J.C. HANDELSMAN, S.R. POWERS, F.C.SPENCER, J.E. ECKENHOFF, W.T. GOODALE, J.H. HAFKENSCHIEL, S.S. KETY The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption and efficiency of the left ventricle in man.- Am.Heart J. 38, 1 (1949)
10. BLUMGART, H.L., S. WEISS Studies on the velocity of blood flow. VII The pulmonary circulation time in normal resting individuals.- J.Clin.Invest. 4, 399 (1927)

11. BLUMGART H.L., O.C. JENS Studies of the velocity of blood flow. I.
The method utilised.- J.Clin.Invest. 4, 1 (1927)
- 11a BRANDI G., W.N. FAM, M. Mc.GREGOR Measurement of coronary flow
in local areas of myocardium using $^{133}\text{Xenon}$.-
J.Appl.Physiol. 24, 446 (1968)
- 11b BRINK, A.J., C.M. LEWIS, Ph. D.R. van HEERDEN Coronary blood flow
and myocardial metabolism in obstructive cardiomyo-
pathy.- Am.J.Cardiol. 19, 548 (1967)
12. CANNON, P.J., J.J., HAFT, P.N. JOHNSON Visual assessment of regio-
nal myocardial perfusion utilising radioactive Xe-
non and scintillation photography.- Circ. 40, 277
(1969)
- 12a CORSON, R.P., W.S. WILSON, H.J. NEMIROFF, W.J. WEBER, A. ARBER
The effects of sublingual nitroglycerin on MBF
in patients with coronary artery disease or myocar-
dial hypertrophy.- Am.H.J. 77, 579, (1968)
13. CAVALLI-SFORZA L. Biometrie.- Gustav Fischer, Stuttgart 1969
14. CHIDSEY C.A., H.W. Jr. FRITTS, A. HARDEWIG, D.W. RICHARDS, A. COUR-
NAND Fate of radioactive Krypton (Kr. 89). Intro-
duced intravenously in man. - J.appl.Physiol. 14, 63
(1959)
15. COHEN L.S., W.C. ELLIOTT, R. GORLIN Measurement of myocardial
blood flow using Krypton 85.- Am.J.Physiol. 206,
997 (1964)
16. COHEN L.S., W.C. ELLIOTT, M.D. KLEIN, R. GORLIN Coronary heart
disease. Am.J.Cardiol. 17, 153 (1966)
17. CONN H.L.Jr. Measurement of organ blood flow without blood sampling
J.Clin.Invest. 34, 916 (1955)
18. CONN H.L. Equilibrium distribution of radioxenon in tissue.
Xenon-hemoglobin association curve.- J.appl. Physiol.
16, 1065 (1961)
19. CONTI C.R., B. PITT, W.D. GUNDEL, G.C. FRIESINGER, R.S. ROSS
Myocardial blood flow and pacing-induced tachycardie.-
Circ. 42, 815 (1970)

20. DOUTHEIL, N., R. RHODE Messung der Koronardurchblutung mit
der Auswaschtechnik radioaktiver inerte Gase im
Zusammenhang mit der Frage nach der Durchblutungs-
verteilung im Myokard.- 32, 273 (1966)
21. ECKENHOFF, J.E., J.H. HAFKENSCHIEL, M.H. HARMEL, W.T. GOODALE,
M. LUBIN, R.J. BING, S.S. KETY
Measurement of coronary blood flow by nitrous oxide
method.- Am.J.Physiol. 152, 356 (1948)
22. EMRICH D. Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik.- J. Thieme,
Stuttgart 1971
23. FAM W.M., M.Mc. GREGOR Pressure flow relationship in the corona-
ry circulation.- Circ.Res. 25, 293 (1969)
24. FICK A. Über die Messung des Blutquantums in den Herzven-
trikeln.- Verh.Phys.-med.Ges., Würzburg 2, 16 (1970)
25. FRIESINGER G.C., J. SCHÄFER, R.A. GÄRTNER, R.S. ROSS
Coronary sinus drainage and measurement of left
coronary artery flow in the dog.- Am.J.Physiol.
206, 57 (1964)
- 25a GORLIN R. Regulation of coronary blood flow.- Brit.Heart J.
33 Suppl. (1971)
26. HAGGENDAL E. Effects of some vasoactive drugs on the vessels
of cerebral grey matter in the dog.- Acta Physiol.
Scand.66, Suppl. 258, 55 (1965)
27. HAHN N., R. FELIX, N. DRAZNIN, H.-J. MEUSSER, A. DUX
Kombinierte Beurteilung der extra- und intramuralen
Koronarzirkulation im Tierexperiment.- Z.Kreis-
lauff. 58, 190 (1968)
- 27a HARPER A.M. H.S. GLASS, J.L. STEVEN, A.H. GRANAT
The measurement of local blood flow in the cerebral
cortex from the clearance of ¹³³Xenon.- J.Neurol.
227, 255 (1964)
28. HELLERSTEIN H.K., J.L. ORBISON Anatomic variations of the ori-
fice of the human coronary sinus.- Circ. 3, 514
(1951)

IV.

29. HENRIQUES V. Über die Verteilung des Blutes vom linken Herzen und dem übrigen Organismus.- Biochem.Zeitschr. 56, 230 (1913)
30. HERD J.A., M. HOLLENBERG, G.D. THORBURN? H.H. KOPALD, A.C. BARGER
Myocardial blood flow determined with Krypton 85 in unanesthetized dogs.- Am.J.Physiol. 203, 122 (1962)
31. HILLS B.A. Diffusion versus blood perfusion in limiting the rate of uptake of inert non-polar gases by skeletal rabbit muscle.- Clin.Sci. 33, 67 (1967)
32. HØEDT-RASMESSEN K., E. SVEINSDOTTIR, N.A. LASSEN
Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas.- Circ.Res. 18, 237 (1966)
33. HOLMBERG S., S. PAULIN, J. PREROVSKY, E. VARNAUSKAS
Coronary blood flow in man and its relation to the coronary arteriogram.- Am.J.Cardiol. 19, 486 (1967)
34. HOLMBERG, S., J.CRANSTONE The fidelity of a sampling-recording system used for myocardial clearance curves with ¹³³Xenon as an indicator.- Acta med.Scand. 189, 251 (1971)
35. HOLMBERG S., R. LUEPKER, E. VARNAUSKAS
Influence of recirculation on myocardial clearance curves with ¹³³Xenon.- Acta med.Scand. 189, 241 1971
36. HUTTEN H. The influence of diffusion of inert gases on the determination of blood flow by clearance method.- Scand.J.Lab.Clin.Invest.Suppl. 102, II C (1968)
37. INGVAR D.H., N.A. LASSEN Regional blood flow of the cerebral-cortex determination Krypton 85.- Acta physiol. Scand. 54, 325 (1962)
38. JOHANNSSEN B., E. LINDNER, T. SEEMAN Collateral blood flow in the myocardium of dogs measured with Krypton 85.- Acta Physiol.Scand. 62, 263 (1964)

39. ISBISTER W.H., P.F. SCHAFIELD, H.B. TORRANCE
A study of the arterial clearance of $^{133}\text{Xenon}$
in man.- Brit.J.Anaesth. 37, 153 (1965)
40. JUDKINS M.P., Selective coronary arteriography.- Radiol. 89,
815 (1967)
41. KALTENBACH M., K.-L. MARTIN, H.H. HIRSCH, H. HACKER
Lokale Verschiedenheiten der Herzmuskeldurchblu-
tung in den Innen- und Außenschichten des linken
Ventrikels, gemessen mit der $^{133}\text{Xenon}$ clearance
beim Hund.- Verh.Dtsch.Ges.f.Kreislauff. 34, 272
(1968)
42. KETY S.S., C.F.SCHMIDT Determination of cerebral blood flow
in man by the use of nitrous oxide in low concen-
trations.- Am.J.Physiol. 143, 53 (1945)
43. - - - - Measurement of regional circulation by the blood
clearance of radioactive sodium.- Am.Heart-J.
38, 321 (1949)
44. KETY S.S. Quantitative measurement of regional circulation
by the clearance of radioactive sodium.- Am.J.
Med. Sci. 215, 352 (1948)
45. - The theory and applications of the exchange of iner
gas at the lungs and tissues.- Pharm.Res. 3, 1
(1951)
46. - The measurement of local circulation within the
brain by means of inert, diffusible tracers: exa-
mination of the theory, assumption and possible
sources of error.- International symposion "Regio-
mal cerebral blood flow."- Acta Neurol.Scand.41,
Suppl. 14, 9 (1965)
47. KIRK E.S., C.R. HONIG Nonuniform distribution of blood flow and
gradients of oxygen tension within the heart.-
Am.J.Physiol. 207, 661 (1964)
48. KLEIN M.D., L.S. COHEN, R. GORLIN Krypton 85 myocardial blood
flow: precordial scintillation versus coronary
sinus sampling.- Am.J.Physiol. 209, 705 (1965)

49. KLOCKE F.J., R.C. KOPERSTEIN, D.E. PITTMAN, J.L. BENNELL, D.G. GREENE, D.R. ROSING
Effects of heterogenous myocardial perfusion on coronaryvenous H₂ desaturation curves and calculations of coronary flow.- J.Clin.Invest. 47, 2711 (1968)
50. KLOCKE F.J., D.R. ROSING, D.E. PITTMAN Inert gas measurement of coronary blood flow.- Am.J.Cardiol. 23, 548 (1969)
- 50a KLOCKE F.J., St. M. WITTENBERG Heterogenity of coronal blood flow in the cerebral cortex from the clearance of ¹³³Xenon.- J.Neurol. 27, 255 (1964)
- 50b KNOEBEL S.B., W.C. ELLIOTT, P.L. Mc. HENRY, E. ROSS
Myocardial blood flow in coronary artery disease.- Am.J.Cardiol. 27, 51 (1971)
51. KOKOLOFF L. The action of drugs on the cerebral circulation.- Pharm.Rev. 11, 1 (1959)
52. KOPERSTEIN R.C., D.E. PITTMAN, F.J. KLOCKE Right atrial admixture in coronaryvenous blood.- Am.J.Physiol. 216, 531 (1969)
53. KRIENER J., W. MEISTER, J. KRÖTZ, M. HEGEMANN, W. RUDOLPH
Myokarddurchblutung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und deren Beeinflussbarkeit durch ein koronarwirksames Pharmakon.- Verh.Dtsch. Ges.Kreislauff. (im Druck)
54. LADEFOGED J. Measurement of the renal blood flow in man with the ¹³³Xenon washout technique.- Scand.J.clin. Lab.Invest. 18, 299 (1966)
55. LANDIS E.M., J.R. PAPPENHEIMER Exchange of substances through the capillary walls.- Handbook of Physiol.Sect. 2 Circulation Vol. II 961 (1963)
56. LARSEN O.A., N.A. LASSEN, F. QUADDE Blood flow through human adipose tissue determined with radioactive Xenon.- Acta physiol.Scand. 66, 337 (1966)

57. LASSEN N.A., H. GARCIA del RIO, M. GEMBICKI, J. ALBERT, A. LARSEN
Blood flow studied by freely diffusible radioactive indicators.- Diagnostik application peripheral arterial disease.- Gast.Int.Symp. ü.Rad.Isotope i.d. Klinik und Forschung. VII S. 145 (1966)
58. LASSEN N.A. Assessment of tissue radiation dose in clinical use of radioactive inert gas with examples of absorbed doses from H_2^3 , Kr^{85} and ^{133}Xe .- Gast Int.Symp.ü.rad.Isotope in Klinik und Forschung 1964, Urban u. Schwarzenberg, München
59. - Assessment of tissue radiation dose in clinical use of radioactive inert gases with examples absorbed doses from H_2^3 , ^{85}Kr ., ^{133}Xe .- Minerva nucl. 8, 211 (1964)
60. - On the theory of local clearance method for measurement of blood flow including a discussion of its application to various tissues.- Acta med.Scand. Suppl.472, 136 (1967)
61. - Muscle blood flow in normal man and patients with intermittent claudication evaluated by simultaneous ^{133}Xe and Na^{24} clearances.- J.Clin.Invest. 43, 1805 (1964)
62. LEHAN P.H., M.A. HARMAN, H.A. OLDEWURTEL Myocardial water shifts induced by coronary arteriography.- J.Clin.Invest. 42, 520 (1963)
63. LEWIS D.H. Intra-operative blood flow measurements with Xenon washout-technique.- Progr.Surg. 8, 74 (1970)
64. LINDBJERG J.F., O. MUNCK, N.A. LASSEN Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular injection of ^{133}Xe .- Gast.Int.Symp. ü.Rad.Isotope in Klinik und Forschung VII, 222 (1966)
65. - A.M. ANDERSON, O. MUNCK, M. JØRGENSEN
The fat content of leg muscles and its influence on the ^{133}Xe clearance method of blood flow measurement.- Scand.J.clin.Lab.Invest.18, 525 (1966)

- 65a LINDBJERG J.F. Disappearance rate of ^{133}Xe , 4-Jodoantipyrine J^{131} and J^{131} from human skeletal muscles and adipose tissue.- *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 19, 120 (1967)
66. LINDNER, E. Measurement of normal and collateral coronary blood flow by close-arterial and intramyocardial injection of Krypton⁸⁵ and ^{133}Xe .- *Acta physiol. Scand.Suppl.* 68, 272 (1966)
- 66a LICHTLEN P., H. ALBERT Zur Wirkung der Betarezeptoren-Blockade bei Koronarinsuffizienz.- *Z.f.Kreislauff.* 59, 193, (1970)
67. MEIER P., K.L. ZIERLER On the theory of the indicator dilution method for measurement of blood flow and volume.- *J.Appl.Physiol.* 6, 731 (1954)
68. MEISTER W., J. KLEMM, J.KRIENER, L. MAYER, W. RUDOLPH Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der Myokarddurchblutung beim Menschen.- *Verh. Dtsch.Ges.Kreislauff.* (im Druck)
69. MEISTER, W., J. KRIENER, M. HEGEMANN, W. RUDOLPH Myokarddurchblutung im Versorgungsgebiet der linken und rechten Koronararterie bei Patienten mit und ohne koronarer Herzerkrankung.- *Verh. Dtsch.Ges.Kreislauff.* (im Druck)
70. MUEHLBECHER, C.A., F.L. De BON, R.M. FEATHERSTONE Further studies on the solubilities of Xenon and Cyclopropane in blood and Protein solutions.- *Mol.Pharmacol.* 2, 86 (1966)
71. - - - Solubility of carbon dioxide, Krypton and Xenon in aqueous solution.- *J.Pharm.Sci.* 53, 822 (1964)
72. MYERS W.W., C.R. HONIG Number and distribution of capillaries as determinants of myocardial oxygen tension.- *Am.J.Physiol.* 207, 653 (1964)

73. NIELSEN S.L. Non homogeneous washout conditions of ^{133}Xe from adipose tissue.- Acta Physiol.Scand.Suppl. C 8 (1966)
74. PARKER J.O., R.O. WEST, S. di GIORGI The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise on coronary artery disease.- Am.J.Cardiol. 27, 59 (1971)
75. PITT A., G.C. FRIESINGER, R.S. ROSS Measurement of blood flow in the right and left coronary artery beds in humans and dogs using the ^{133}Xe technique.- Cardio-vac.Res. 3, 100 (1969)
76. PITTINGER C.B., J. MAYERS, S.C. CULLEN, R.M. Featherstone, E.G. GRASS Clinicopathologic studies associated with Xenon anesthesia.- Anesthesiology 14, 10 (1953)
77. RAHLFS V. Über die Beurteilung klinisch-therapeutischer Untersuchung.- Med.Klin. 21, 2135 (1970)
78. RAU G. Messung der Koronardurchblutung mit der Argon-Fremdgasmethode.- Arch.Kreislauff. 58, 322 (1969)
79. REES J.R., V.J. REDDING, R. ASHFIELD, D. GIBSON, C.J. GAVEY Myocardial blood flow measurement with ^{133}Xe effect of glyceryl trinitate in dogs.- Brit.Heart J. 28, 374 (1966)
80. - - - - - Anastomotic blood flow in experimental myocardial infarction.- Cardiovasc.Res. 1, 169 (1967)
81. - - - - - Radio-isotops and regional blood flow.- Brit.Heart J. 32, 173 (1970)
82. RAMSEY L.H., W. PUCKETT, A. JOSE, W.W. LACY Pericapillary gas and water distribution volumes of the lung calculated from multiple indicator dilution curves.- Circ.Res. 15, 275 (1964)
83. ROSS R.S., K. UEDA, P.R. LICHTLEN, J.R. REES Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection into the coronary arteries.- Circ.Res. 12, 28 (1964)

84. - G.C. FRIMSINGER Anatomic and physiologic considerations in measurement of myocardial blood flow.- Circ. 32, 630 (1965)
85. - R. GORLIN Coronary arteriographic.- Circ. 37 Suppl. 3, 67 (1968)
- 85a ROSS R.S., Pathophysiology of coronary circulation.- Brit. Heart J. 33, 173 (1971)
86. ROWE G.G., C.A. CASTILLO, S. ALFONSO, L.W. CRUMPTON Coronary flow measured by the nitrous-oxide method.- Am.Heart J. 67, 457 (1964)
87. - J.H. THOMSEN, R.R.STENLAND, D.H. Mc. KENNA, S. SIALER, R.J. CORLISS A study of hemodynamics and coronary blood flow in man with coronary artery disease.- Circ. 39, 139 (1969)
- 87a RUDOLPH W. Untersuchungen über die Substratversorgung des menschlichen Herzens unter besonderer Berücksichtigung hormoneller Einflüsse.- Habilitationsschrift München 1962
88. RUDOLPH, W., J. KRIENER, J. KLEMM, R. BOHNSTENGEL, W.MEISTER Koronararteriographie und Koronardurchblutungsmessung bei koronarer Herzerkrankung.- Wiener Zeitschrift f. Innere Medizin 52, 143 (1971)
89. SABISTON D.C., D.E. GREGG Effect of cardiac contraction on coronary blood flow.- Circ. 15, 14 (1957)
90. SEJRSSEN P., K.H. TØNNESEN Inert gas diffusion method for measurement of blood flow using saturation techniques. Circ.Res. 22, 679 (1968)
91. SHAW D., C.G. FRIESINGER, R.S. ROSS.- Macro autoradiography of ¹³³Xe in the myocardium.- Fed.Proc. 25, 401 (1966)
92. STEWART G.N. Researches on the circulation time in organs and on the influence which effect it.- J.Physiol. 15, 1 (1893)
93. SULLIVAN J.M., W.J. TAYLOR, W.C. ELLIOTT, R. GORLIN Regional myocardial blood flow.- J.Clin.Invest. 46, 1402 (1967)

94. THOMPSON A.M., H.M. CAVERT, N. LIFSON, R.L. EVANS
Regional tissue uptake of D_2O in perfused organs: Rat liver, dog heart and gastrocnemius.-
Am.J.Physiol. 197, 897 (1959)
95. TØNNESEN K.H., P. SEJRSEN Inert gas diffusion method for
measurement of blood flow.- Circ.Res. 20, 552
(1967)
96. TILLICH G., L. MENDOZA, R.J. BING Total and nutritional corona-
ry flow.- Circ.Res. 28-29, Suppl. 1 148 (1971)
97. UEDA K., P. LICHTLEN, J.R. REES, R.S. ROSS, M. JIO
Coronary blood flow measured in dog and man using
Krypton⁸⁵ and Xenon¹³³.- Fed.Proc. 22, 641 (1963)
98. VEALL N. Theoretical aspects of dynamic clinical studies
with radioisotops.- Symp. of international atomic
energy Agency.- Rotterdam 1970, S.M. 136/201
- 98a VEALL N., B.F. MALLETT Regional cerebral blood flow determina-
tion by ¹³³Xe inhalation and external recording.
The effect of arterial recirculation.- Clin.Sci.
30, 353 (1966)
99. WINBURG M.M. Redistribution of left ventricular blood flow
produced by nitroglycerin.- Circ.Res. 28, 29
Suppl. 1, 140 (1971)
100. JEH S.-J., R.E. PETERSON Solubility of Carbon Dioxide, Kryp-
ton and Xenon in lipids.- J.Pharm.Sci. 52, 453
(1963)
101. - - Solubility of Krypton and Xenon in blood, prote-
in solutions and tissue homogenates.- J.Appl.Physiol
20, 1041 (1965)
102. - - Solubility of Carbon Dioxide, Krypton and Xenon
in aqueous solution.- J.Pharmacol.Sci. 53, 822
(1964)
103. ZIERLER K.L. Equations for measuring blood flow by external
Monitoring of radioisotopes.- Circ.Res.16, 309
(1965)

Herrn Professor RUDOLPH danke ich für die
Überlassung des Themas und die freundliche
anregende Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit.

Zusammenfassung

Bei 85 Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung wurde im Rahmen der diagnostischen Herzkatheterisation die Koronardurchblutung mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschtechnik gemessen. Nach Injektion in den linken Ventrikel (LV) oder selektiv in die Koronarien (LCA bzw. RCA) wurden die Auswaschkurven mittels präcordialer Messung oder durch Auszählung von Blutproben aus dem Koronarsinus gewonnen und mit Hilfe der kompartimentalen und nicht kompartimentalen Analyse ausgewertet.

Alle Analysen und Meßmethoden wiesen eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit auf.

Bei Injektion in den linken Ventrikel (LV) und intrakorporaler Zählung (Css) lassen die mit $^{133}\text{Xenon}$ ermittelten Blutflußwerte mit geringer Einschränkung einen Vergleich mit der herkömmlichen Stickoxydulmethode zu, wobei die N_2O -Methode fast immer höhere Durchblutungswerte ergibt.

Unabhängig vom Injektionsort (LV; LCA; RCA) stimmen die Blutflußwerte bei Messung der $^{133}\text{Xenon}$ -Aktivität im Koronarsinusblut gut überein. Das läßt sich dadurch erklären, daß in dem Koronarsinus - auch nach Injektion in die rechte Koronararterie - vornehmlich linksventrikuläre Myokardbezirke drainieren.

Dem gegenüber zeigen die Meßwerte bei präcordialer Registrierung im t-Test für verbundene Stichproben einen signifikanten Unterschied gegenüber der Aktivitätsbestimmung im Koronarsinusblut. Dieser Befund dürfte durch die unterschiedliche Erfassung der Meßdaten verursacht sein. Bei präcordialer Messung ergeben sich niedrigere Werte, da dieses Verfahren die $^{133}\text{Xenon}$ -Konzentration im Gewebe erfaßt und damit auch Gebiete mit langsamer Durchblutung in und um das Herz relativ stark berücksichtigt. Bei Aktivitätsmessung über dem Herzen läßt sich nach selektiver Injektion getrennt das Versorgungsgebiet der linken und rechten Koronararterie erfassen.

Die intrakorporale Aktivitätsmessung (Css) ist gegen störende Einflüsse (Hintergrundsaktivität; extramyokardiale Aktivität; Gebiete langsamer Durchblutung) kaum empfindlich, was der wesentlich längere monoexponentielle Kurvenabfall aufzeigt.

Sie gibt nur den mittleren Blutfluß durch normales, gut durchblutetes Gebiet wieder. Bei hohen Durchblutungen (Größe 90 ml.100 g .min) erscheint sie in der Form der semikontinuierlichen Aktivitätsgewinnung im Vergleich zur präcordialen Aktivitätsmessung ungenau. Beide Registriermethoden ergänzen sich sinnvoll.

Durch $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion in den rechten Vorhof und nachfolgender Aktivitätsgewinnung aus der Aorta läßt sich nachweisen, daß die Rezirkulation im wesentlichen zu vernachlässigen ist.

Bei einem Vergleich der Analyse mittels der Halbwertszeit und der Auswertung der gleichen Kurven nach der Höhenflächenformel liefert das nicht kompartmentale Verfahren signifikant niedrigere Blutflußwerte. Da der multiexponentielle, von vielen Störfaktoren beeinflusste Teil der Kurve, wegen des festen Planimentrierendpunktes (nach 4 Minuten) in unterschiedlicher Länge und Größe in die Bewertung eingeht und auch die Auswertung der experimentellen Daten umständlich und zeitlich aufwendiger ist, erscheint die Analyse nach der Halbwertszeit vorteilhafter.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß derzeit die myokardiale Blutflußmessung am besten nach selektiver Injektion in die linke und rechte Koronararterie bei gleichzeitiger Koronarsinussammlung (C_{ss}) und präcordialer Registrierung (PC) mit einer Auswertung nach der Halbwertszeit erfolgen sollte.

L E B E N S L A U F

Am 17. Dezember 1946 wurde ich in Cham/Opf. als einziges Kind des Gymnasialprofessors Dr. Georg MAYER und seiner Ehefrau Maria geboren.

Nach Versetzung meines Vaters nach Landshut/Nby. besuchte ich von 1953 - 1957 die dortige Volksschule und seit 1957 das humanistische Gymnasium, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1966/67 studiere ich an der Universität in München Medizin. Dort legte ich 1967 den ersten und 1969 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung ab.

